

Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Juvenile und aneurysmatische Knochenzysten

Klinische und radiologische Ergebnisse in Abhängigkeit zur Operationsmethode und des
anatomischen Situs.

Ein *Systematic Review*

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Keriman Palaz

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Bittersohl

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christoph Schleich

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Palaz, K., Fegter, L., Bittersohl, B., Westhoff, B., Abrar, D., Neubert, A. (2021, June 8): Systematic review protocol examining clinical and radiological results of juvenile and aneurysmal bone cysts depending on the surgical method and the anatomical site. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/UQRH9>

Palaz, K., Neubert, A., Schulz, D., Fegter, L., Westhoff, B., Windolf, J., Bittersohl, B. (2023, Januar). Juvenile und aneurysmatische Knochenzysten – ein Systematic Review zu Interventionen und Auffüllmaterialien (Abstract)

Zusammenfassung (deutsch)

Die meisten Knochentumore sind in ihrer Ätiologie und Therapie nicht vollständig geklärt. Zu diesen Knochentumoren zählen aneurysmatische und juvenile Knochenzysten (AKZ & JKZ), benigne Knochenläsionen, die häufig im Kindes- und Jugendalter in langen Röhrenknochen auftreten. Bei nicht vollständig geklärter Ätiologie ist eine der Theorien, dass venöse Abflussstörungen durch arteriovenöse Malformationen im Knochen die Entstehung von Knochenläsionen begünstigen. Durch ihr expansiv-aggressives Wachstum werden AKZ in kurzer Zeit symptomatisch, während JKZ durch ihre langsame Entwicklung später diagnostiziert werden. Dabei kann eine frühe Diagnostik mit der entsprechenden Behandlung, beispielsweise über eine Defektauffüllung der Knochenläsion, entscheidend für den Therapieverlauf der Knochenzyste sein. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Bedeutung der verschiedenen Auffüllmaterialien, der Zystenlokalisation und -größe in Bezug auf die Remission der AKZ und JKZ anhand des Heilungsgrades, der Rezidiv- und Komplikationsrate und der Lebensqualität der Teilnehmer. Für diesen Zweck wurde ein *Systematic Review* unter Zuhilfenahme des Cochrane Handbuchs und der PRISMA Guidelines durchgeführt.

Am 29.09.2022 erfolgte eine Literaturrecherche auf den Datenbanken MEDLINE, CENTRAL, Web of Science sowie den klinischen Registern clinicaltrials.gov und ICTRP. Dabei wurden deutsch- oder englischsprachige ein- und mehrarmige Beobachtungs- und Interventionsstudien mit Teilnehmern zwischen 1 und 65 Jahren mit ≥ 1 AKZ und/oder JKZ an langen Röhrenknochen eingeschlossen. Von initial 12.227 Treffern blieben nach der Studienselektion 18 Publikationen, darunter drei randomisierte kontrollierte Studien (RCT), 13 retrospektive Kohorten- und zwei retrospektive Fall-Kontroll- Studien zum Einschluss. Die Population aller inkludierten Studien bestand aus 1192 Teilnehmern mit jeweils einer Knochenzyste (1147 JKZ / 45 AKZ) mit einer Geschlechtsverteilung von 2:1 männlich zu weiblich. Die eingeschlossenen Studien untersuchten Teilnehmer im Alter zwischen 1,5 und 65 Jahren. Bezüglich der *Risk of Bias* wurden die Studien laut der *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* und dem *Risk of Bias 1 Tool (RoB 1)* überwiegend mit einem geringen *Risk of Bias* eingestuft. Insgesamt waren bei Interventionen mit Auffüllmaterial die Heilungsraten höher als bei Interventionen ohne, besonders bei Verwendung von synthetischem Knochenersatzmaterial. Unter den biologischen Auffüllmaterialien zeigte allogenes Knochentransplantat insgesamt höhere Heilungsraten bei niedrigen Rezidivraten, vor allem, wenn die Knochenzysten epiphysenfern und nicht an kurzen Röhrenknochen lokalisiert waren. Große JKZ, vor allem an der Fibula zeigten niedrigere Heilungsraten. Eine Optimierung des Heilungsergebnisses konnte in allen Studien durch die additive Therapie mit dem elastisch-stabilen intramedullären Nagel erzielt werden.

Zusammenfassung (englisch)

The aetiology and therapy of most bone tumours are still not fully understood. These bone tumours include aneurysmal and juvenile bone cysts (ABC & JBC), benign bone lesions that occur particularly in childhood and adolescence on long tubular bones. With an aetiology that is not yet fully understood, one of the theories is that venous drainage disorders caused by arteriovenous malformations in the bone may promote the development of bone lesions. Due to their expansive-aggressive growth, ABC become symptomatic in a short time, whereas JBC are often diagnosed later due to their slow growth. Here, early diagnosis with the appropriate treatment, for example, via defect filling of the bone lesion, can be decisive for the course of therapy of the bone cyst. The aim of this work was to investigate the significance of the different filling materials, cyst location, and size in relation to remission of ABC and JBC based on the degree of healing, recurrence and complication rate, and quality of life of the participants. For this purpose, a systematic review was conducted using the Cochrane Handbook and the PRISMA Guidelines.

On 29.09.2022, a literature search was performed on the databases MEDLINE, CENTRAL, Web of Science, and the clinical registries clinicaltrials.gov and ICTRP. German- or English-language single- and multi-arm observational and intervention studies with participants between 1 and 65 years of age with ≥ 1 ABC and/or JBC on long tubular bones were included. Of an initial 12,227 hits, 19 publications remained for inclusion after study selection, including three randomized controlled trials (RCT), 13 retrospective cohort- and two retrospective case-control-studies. The population of all included studies consisted of 1192 participants with one bone cyst each (1147 JBC / 45 ABC) with a sex distribution of 2:1 male to female. The included studies investigated participants aged between 1.5 and 65 years. With regard to risk of bias, the studies were predominantly classified as having a low risk of bias according to the Newcastle-Ottawa-Scale (NOS) and the Risk of Bias 1 Tool (RoB 1). Overall, healing rates were higher for interventions with filler material than those without, especially when a synthetic bone graft substitute was used. Among the biological fill materials, allogeneic bone grafts showed higher healing rates with low recurrence rates, especially when the bone cysts were located distal to the epiphysis and not on short long bones. Large JBCs, especially at the fibula, showed lower healing rates. Optimisation of the healing result was achieved in all studies by additive treatment with elastic-stabile intramedullary nail (ESIN).

Abkürzungsverzeichnis

ABC	<i>aneurysmal bone cyst</i>
AKZ	Aneurysmatische Knochenzyste
BMP	<i>bone morphogenetic protein</i>
B	Bohrung
β-TCP	β-Tricalciumphosphat
CPZ	Calciumphosphatzement
CS	Calciumsulfat
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DKM	Demineralisierte Knochenmatrix
DS	Drainageschraube
ESIN	Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel
EQ5D	<i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>
FKS	Fall-Kontroll-Studie
HA	Hydroxylapatit
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IN	Intramedullärer Nagel
JBC	<i>juvenile bone cyst</i>
JKZ	Juvenile Knochenzyste
k.A.	keine Angaben
K-Draht	Kirschner Draht
KMK	Knochenmarkkonzentrat
KS	Kohortenstudie
KT	Knochentransplantat
M / W	Männlich / Weiblich
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MPA	Methylprednisolonacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
MSZ	Mesenchymale Stammzellen
NaCl	Natriumchlorid
NOS	<i>Newcastle Ottawa Scale</i>
N-OS	Nagelosteosynthese

OIE	Offene intraläsionale Exzision
OS	Osteosynthese
OSF	<i>Open Science Framework</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRESS	<i>Peer Review of Electronic Search Strategies Guidelines</i>
RANK-RANKL-OPG	<i>Receptor Activator of NF-κB Ligand-Receptor Activator of NF-κB-Osteoprotegerin</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RevMan	<i>Review Manager</i>
RoB 1	<i>Risk of Bias 1 Tool</i>
SD	<i>standard deviation, Standardabweichung</i>
SDB	Steroid + Demineralisierte Knochenmatrix + Knochenmark
SF12	<i>Short Form 12 Fragebogen</i>
SF36	<i>Short Form 36 Fragebogen</i>
TEB	<i>Tissue Engineered Bone</i>
TRE17/USP6	<i>Ubiquitin-specific protease 6</i>
u.a.	unter anderem
ZnCl	Zinkchlorid
1-Nadel-A	perkutane <i>single-needle aspiration</i>
2-Nadel-A	perkutane <i>two-needle aspiration</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Definition aneurysmatischer und juveniler Knochenzysten</i>	1
1.2	<i>Epidemiologie und Historie</i>	1
1.3	<i>Ätiologie und Pathogenese</i>	2
1.4	<i>Diagnostik und Differentialdiagnostik</i>	2
1.5	<i>Therapie und Prognose</i>	3
1.6	<i>Ziel und Fragestellung</i>	4
2	Methodik	6
2.1	<i>Allgemeiner Überblick</i>	6
2.2	<i>PICOS</i>	6
2.3	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	6
2.4	<i>Suchstrategie</i>	7
2.5	<i>Datenmanagement</i>	8
2.6	<i>Studienselektion</i>	8
2.7	<i>Datenextraktion</i>	8
2.8	<i>Endpunkte</i>	9
2.9	<i>Risk of Bias und Critical Appraisal</i>	11
2.10	<i>Datensynthese</i>	13
2.10.1	<i>Analyseeinheit</i>	13
2.10.2	<i>Small Sample Size Effect</i>	13
2.10.3	<i>Umgang mit Heterogenität</i>	14
2.10.4	<i>Umgang mit fehlenden Daten</i>	15
2.10.5	<i>Subgruppenanalyse</i>	15
2.10.6	<i>Sensitivitätsanalyse</i>	15
2.10.7	<i>Narrative Synthese</i>	15
2.11	<i>Publikationsbias</i>	16
3	Ergebnisse	17
3.1	<i>Studien- und Populationscharakteristiken</i>	18
3.2	<i>Interventionscharakteristiken</i>	25
3.3	<i>Zystenlokalisation</i>	27
3.4	<i>Zystengröße</i>	33
3.5	<i>Ergebnisse zu Heilungsgrad, Rezidiven und Komplikationen der AKZ in allen Studien</i>	34
3.5.1	<i>Allgemeiner Überblick</i>	34
3.5.2	<i>Interventionen mit Defektauffüllung</i>	35
3.5.3	<i>Interventionen ohne Defektauffüllung</i>	37
3.6	<i>Ergebnisse zu Heilungsgrad, Rezidiven und Komplikationen der JKZ in RCTs</i>	38
3.6.1	<i>Allgemeiner Überblick</i>	38
3.6.2	<i>Interventionen mit Defektauffüllung</i>	38
3.6.3	<i>Interventionen ohne Defektauffüllung</i>	41
3.6.4	<i>Metaanalyse</i>	41
3.7	<i>Ergebnisse zu Heilungsgrad, Rezidiven und Komplikationen der JKZ in Beobachtungsstudien</i>	44
3.7.1	<i>Allgemeiner Überblick</i>	44
3.7.2	<i>Interventionen mit Defektauffüllung</i>	44

3.7.3	Interventionen ohne Defektauffüllung	60
3.8	<i>Risk of Bias und Critical Appraisal</i>	67
3.8.1	<i>NOS</i> für Beobachtungsstudien.....	67
3.8.2	<i>Risk of Bias Tool 1</i> für RCTs.....	68
3.9	<i>Subgruppenanalyse</i>	69
3.10	<i>Sensitivitätsanalyse</i>	69
3.11	<i>Publikationsbias</i>	70
4	Diskussion	71
4.1	<i>Populations- und Studiencharakteristika</i>	71
4.2	<i>Lokalisation der Knochenzysten</i>	72
4.3	<i>Größe der Knochenzysten</i>	74
4.4	<i>Interventionscharakteristika</i>	75
4.5	<i>Autologes Knochentransplantat</i>	77
4.5.1	Allogenes Knochentransplantat.....	80
4.5.2	Synthetische Knochenersatzmaterialien.....	81
4.6	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	83
4.7	<i>Stärken & Schwächen der Arbeit</i>	84
4.8	<i>Publikationsbias</i>	85
4.9	<i>Aussicht für Praxis und Forschung</i>	85
4.10	<i>Schlussfolgerung</i>	87
5	Literaturverzeichnis	88
Anhang	97
Appendix 1	– Protokoll.....	97
Appendix 2	– Suchstrategie	114
Appendix 3	– Beschreibung der eingeschlossenen Studien	115
Appendix 4	– Übersicht laufende klinische Studien	133
Appendix 5	– Übersicht der ausgeschlossene Studien.....	134
Appendix 6	– <i>Risk of Bias</i> Bewertung nach Cochrane	139
Appendix 7	– <i>Risk of Bias</i> Bewertung mittels <i>Newcastle Ottawa Scale</i>	142

1 Einleitung

1.1 Definition aneurysmatischer und juveniler Knochenzysten

Bereits vor 1,98 Millionen Jahren, vor dem Zeitalter des Homo sapiens, waren benigne Knochentumore relevant. Diese Erkenntnis beruht auf fossilen Entdeckungen, wie es in anthropologischen Studien festgehalten wird:

„We describe the earliest evidence for neoplastic disease in the hominin lineage. This is reported from the type specimen of the extinct hominin Australopithecus sediba [...]. A penetrating lytic lesion affected the sixth thoracic vertebra.” (Randolph-Quinney et al., 2016)

Aufgrund des geringen Vorkommens gutartiger Knochenläsionen ist dieser Fund bemerkenswert. Forscher gehen davon aus, dass der Tumor, an dem der Australopithecus sediba gelitten hat, aufgrund seines kontinuierlichen Wachstums schmerzhaft gewesen sein muss. Trotz des zeitlichen Fortschritts sind die meisten Knochentumore nach wie vor in ihrer Ätiologie und Therapie unerforscht.

Aneurysmatische und juvenile Knochenzysten (AKZ & JKZ) sind gutartige Knochenläsionen, die vorwiegend in der Wachstumsperiode im Kindes- und Jugendalter auftreten (Zehetgruber et al., 2005). In $\geq 50\%$ der Fälle treten AKZs in den langen Röhrenknochen auf. Sie können aber auch in den Wirbelkörpern und dem Becken lokalisiert sein (Mascard et al., 2015). Innerhalb des Knochens findet man die AKZ typischerweise an der Diaphyse und die JKZ an der Metaphyse (Mascard et al., 2015). Die JKZ tritt ebenfalls vor allem in den langen Röhrenknochen auf. Weitere Lokalisationen sind am Calcaneus, Pelvis und den Rippen. Die JKZ hat einen klaren gelben Zysteninhalt (COHEN, 1970), während die AKZ mit Blut und Hämosiderin gefüllt ist (Stevens & Stevens, 2023).

1.2 Epidemiologie und Historie

Es ist bekannt, dass JKZs etwa 3% aller gutartigen Knochenläsionen ausmachen, wohingegen AKZs deutlich seltener auftreten (Mascard et al., 2015). Dabei treten die AKZs hauptsächlich bei Frauen auf, die jünger als 20 Jahre sind (Hou et al., 2011; Jamshidi et al., 2018). Durch ihr lokal expansiv-aggressives Wachstum verursachen sie häufiger klinische Beschwerden als die JKZ. Die JKZ wachsen in der Regel langsam und bleiben daher initial asymptomatisch. Durch ihren selbstlimitierenden Verlauf steht bei der Versorgung der JKZ nicht die Heilung der Zyste, sondern die Prävention pathologischer Frakturen im Vordergrund (Cho et al., 2012; Kadhim et al., 2016; Kanellopoulos et al., 2007). Im Verlauf

werden sie zu 80% im Rahmen von Spontanfrakturen erstdiagnostiziert (Hou et al., 2010; Kim et al., 2018; Mascard et al., 2015).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Es gibt keine klare Übereinstimmung im Hinblick auf die Ätiologie beider Zysten. Laut dem aktuellen Wissensstand sind AKZ keine Neoplasien, sondern intraossäre Drainagestörungen mit einer sekundären Entwicklung einer Zyste. Postulierte Auslöser sind arteriovenöse Malformationen, Traumata und venöse Abflussstörungen (Chigira et al., 1983; Jaffé, 1942). Laut Mascard et al. (2015) wurden diese Theorien bezüglich der Entstehung von AKZ durch eine weitere Erkenntnis verdrängt. Neue genetische Studien weisen auf eine Translokation im Genlocus der *ubiquitin-specific protease 6* (TRE17/USP6) hin. Der Transfer der genetischen Information auf diesen Chromosomen könne die Ausreifung der Osteoblasten behindern. Laut Hung et al. (2022) sind etwa 70% der primären AKZ von solch einer genetischen Veränderung betroffen. Die Ätiologie der JKZ ist ebenfalls noch nicht gänzlich geklärt (Gösling & Hillmann, 2014). Eine wichtige Annahme ist, dass die Zystenflüssigkeit freie Sauerstoffradikale, Lysosomen, Prostaglandin E₂ und das Enzym Interleukin 1 β enthält, welche von der Zystenmembran produziert werden (Aarvold et al., 2012; Canavese et al., 2011; Komiya et al., 1993; Shindell et al., 1989). Diese Enzyme konnten in vitro Osteoklasten stimulieren und darüber destruktiv auf den Knochen wirken (Akatsu et al., 1991; Kaji et al., 1996; Watanabe et al., 1994). Der Eingriff in diesen Pathomechanismus könnte einen möglichen Therapieansatz für die JKZ darstellen (Noordin et al., 2018).

1.4 Diagnostik und Differentialdiagnostik

Die AKZ ist eine zystische, blutgefüllte Knochenläsion mit histologischem Nachweis von vielen nukleären Osteoklasten-ähnlichen Riesenzellen (Mascard et al., 2015). Daher muss aufgrund ähnlicher Histologie differentialdiagnostisch besonders der Riesenzelltumor und das teleangiektatische Osteosarkom ausgeschlossen werden (Rapp et al., 2012). Dahingegen wachsen die JKZ innerhalb des Knochens von der Metaphyse ausgehend in Richtung Diaphyse. Dabei werden JKZ als aktiv bezeichnet, wenn sie ≤ 1 cm von der Epiphysenfuge entfernt liegen. Bei weiter entfernt liegenden JKZ handelt es sich um latente Zysten (Noordin et al., 2018). Mithilfe der Enneking-Klassifikation kann die Zystenaktivität in verschiedene Stadien eingeteilt werden, wobei es sich im Stadium I um eine latente, im Stadium II um eine aktive und im Stadium III um eine aggressive benigne Läsion handelt (Kaiser, 2019). In Bezug auf das Wachstum werden beide Zystenarten nach der Enneking & Lodwick

Klassifikation eingestuft. Die große Mehrheit der JKZs kann als Lodwick Grad IA klassifiziert werden. Sie wachsen demnach langsam und halten anatomische Grenzen ein (Gösling & Hillmann, 2014; Murphy & Morgan, 2005). Schneller wachsende, teilweise infiltrierende Läsionen wie die AKZ werden als Lodwick Grad IB bis IC klassifiziert (Murphy & Morgan, 2005).

1.5 Therapie und Prognose

JKZs und AKZs werden häufig kürettiert. Die Kürettage ist essenziell in der Behandlung von Knochenzysten, da sie neben der Entfernung des zystischen Inhalts eine histologische Bestätigung der Diagnose durch die Biopsie ermöglicht. Die Kürettage wird häufig in Kombinationen mit anderen Prozeduren durchgeführt, wie zum Beispiel mit der Transplantation von autogenem, allogenen und alloplastischem Auffüllmaterial zum Stimulieren der Knochenbildung, welche eine Belastung des Knochens ermöglicht.

Die autologe Knochenspongiosa besitzt unter anderem aufgrund ihres biologischen Wertes die höchste Qualität unter den Transplantaten (Windhager et al., 2017). In einigen Studien wurde festgehalten, dass die Applikation von konzentrierten mesenchymalen Stammzellen wie sie in autologer Knochenspongiosa enthalten ist, für die Heilung des Knochendefektes mittels Stimulation der Knochenbildung fördernd ist (Andreani et al., 2020). Wenn die Zyste mit Zement verschlossen wird (*cement plugging*), kann der Verschluss später entfernt und mit biologischem Material ersetzt werden wie mit autologer Knochenspongiosa nach einer Heilungsphase und einem Rezidiv-freien-Intervall, welches in der Regel anderthalb bis zwei Jahre dauert (Willert & Enderle, 2001).

Die Sklerotherapie, begleitet von perkutaner oder intrazystischer Injektion mit Substanzen wie Ethibloc, Äthoxysklerol, Ethanol 96%, Methylprednisolonacetat (MPA), Calciumphosphat oder Polidocanol muss mehrfach wiederholt werden, um eine Remission zu erreichen. Die Notwendigkeit einer repetitiven Durchführung begünstigt jedoch die Entstehung von lokalen und möglicherweise systemischen Komplikationen (Rieger & Dickschas, 2016).

Denosumab wurde einige Zeit im *off-label-Use* verwendet, vor allem dann, wenn eine Operation nicht möglich oder mit einem höheren Morbiditätsrisiko assoziiert ist (Alhumaid & Abu-Zaid, 2019; Palmerini et al., 2018). Denosumab ist ein humaner monoklonaler

Antikörper mit antiresorptiven Eigenschaften durch das *Interfering* mit dem System des Knochenstoffwechsels, dem *Receptor Activator of NF-κB Ligand-Receptor Activator of NF-κB-Osteoprotegerin* (RANK-RANKL-OPG). Langzeitstudien mit ausreichender Aussagekraft sind noch ausstehend (Alhumaid & Abu-Zaid, 2019).

Zum Auffüllen von Knochendefekten wurde eine Zeit lang auch Bioglas verwendet, unter anderem eines von weiteren Silikaten aus Calcium (Syvänen et al., 2018). Aktuell sind nicht ausreichende Langzeitergebnisse nach der Nutzung von Bioglas vorhanden.

Biologische Knochentransplantate werden je nach Ursprung in autolog, allogenen und xenogen differenziert. Außerdem können sie entsprechend des Entnahmeortes und ihrer Struktur in folgende Arten unterteilt werden: Spongiosa, Kortikalis, Knochenmark und die osteochondralen Transplantate (Soldner & Herr, 2001). Knochentransplantate können weiter verarbeitet werden in demineralisierte Knochenmatrix (DKM), indem sie mit anderen Zellen, Enzymen und Wachstumsfaktoren kultiviert und aufbereitet werden. Bei Zentrifugation von Knochenmark entsteht Knochenmarkkonzentrat, welches ebenfalls zur Defektauffüllung verwendet werden kann.

Ein valider Studienvergleich und damit auch eine relevante Schlussfolgerung bezüglich der Prognose war bisher nicht möglich, zumal die Lokalisation der Läsionen, das Stadium, die durchgeführte Therapie und die Auffüllmaterialien in den Studien selten übereinstimmen und/ oder unzureichend beschrieben sind. Außerdem finden sich in der wissenschaftlichen Literatur häufig nur deskriptive Studien mit kleinen Kohorten. Bislang fehlt es an wissenschaftlich fundierten systematischen Übersichtsarbeiten zur Behandlung von JKZ und AKZ und der verwendeten Auffüllmaterialien im Hinblick auf die klinischen und radiologischen Ergebnisse.

1.6 Ziel und Fragestellung

Das Ziel der Studie war es, die Bedeutung der verschiedenen Auffüllmaterialien, die Rolle der Zystenlokalisierung und die Größe in Bezug auf die Remission der zystischen Läsionen der langen Röhrenknochen zu untersuchen. Für diesen Zweck haben wir ein *Systematic Review* mit einer Metaanalyse durchgeführt. Insbesondere widmet sich diese Arbeit folgenden Detailfragen:

- 1) Welche Bedeutung haben verschiedene Auffüllmaterialien für die Abheilung zystischer Knochenläsionen?
- 2) Welche Rolle spielt die Zystenlokalisierung in Bezug auf die Auffüllmaterialien?
- 3) Welche Rolle spielt die Zystengröße in Bezug auf die Auffüllmaterialien?

2 Methodik

2.1 Allgemeiner Überblick

Es wurde ein *Systematic Review* und Metaanalyse durchgeführt, unter zur Hilfenahme der Methodik im Cochrane Handbuch für *Systematic Reviews* von Interventionen (Higgins et al., 2020) und dem *Framework* für die Synthese von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und Beobachtungsstudien von Sarri et al. (2022). Ein Protokoll wurde vor der Durchführung des *Systematic Review* bei Open Science Framework (OSF) (DOI: [10.17605/OSF.IO/UQRH9](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/UQRH9)) registriert. Das *Systematic Review* wurde nach PRISMA berichtet (Page et al., 2021)

2.2 PICOS

Eine Übersicht der Einschlusskriterien ist in Form des PICOS-Schemas in Tabelle 1 abgebildet.

Tabelle 1: PICOS-Schema

Population	Teilnehmer im Alter zwischen 1 und 65 Jahren mit JKZ oder AKZ in den langen Röhrenknochen mit histologisch-radiologischem Nachweis einer JKZ oder AKZ.
Intervention	Diverse Auffüllmaterialien
Comparison	Verschiedene Auffüllmaterialien und Therapieoptionen untereinander
Outcome	Messung der Therapieergebnisse basierend auf den festgelegten Endpunkten: Grad der Heilung, Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf, Komplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zystenlokalisierung, Zystengröße
Study design	Interventions- und Beobachtungsstudien mit einer oder mehreren Kontrollgruppen.

AKZ= Aneurysmatische Knochenzyste; JKZ= Juvenile Knochenzyste

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Population

Es wurden Teilnehmer im Alter von 1 bis 65 Jahre eingeschlossen, die von einer oder mehrerer AKZ oder JKZ an den langen Röhrenknochen wie beispielsweise am Humerus, Radius oder Femur, betroffen sind. Untersuchungen zur Altersverteilung von AKZ und JKZ haben festgestellt, dass die Zysten vermehrt in dieser Altersspanne auftreten (Hammoud et

al., 2005; Leithner et al., 1999; Mankin et al., 2005). Andere benigne Knochenläsionen, die an anderen Orten des knöchernen Skeletts (beispielsweise Wirbelkörpern oder Schädelknochen) auftreten, wurden ausgeschlossen. Studien mit einem Follow-up von weniger als 12 Monaten und ohne einen histologischen Nachweis von AKZ oder JKZ wurden nicht in die Arbeit aufgenommen. Ausgeschlossen wurden auch Teilnehmer mit malignen ossären Vorerkrankungen sowie systemisch metabolischen Knochenkrankheiten.

Interventionen und Auffüllmaterialien

Alle Behandlungsarten zur Einbringung von Auffüllmaterialien, konservativ und operativ, wurden inkludiert. Hierzu zählten beispielsweise die perkutane Aspiration und Injektion von Knochenzement oder Knochenmark, gegebenenfalls nach erfolgreicher Kürettage oder einer Nagelosteosynthese. Es erfolgte der Vergleich der therapeutischen Behandlungen untereinander. Studien, die eine konservative therapeutische Herangehensweise im Sinne einer initialen abwartenden genauen Beobachtung der Zyste vorgenommen haben, wurden inkludiert.

Studiendesign

Alle Studien mit einer Vergleichsgruppe (Interventions- und Beobachtungsstudien) wurden eingeschlossen. Im Protokoll war geplant nur zweiarmige Studien einzuschließen, jedoch zeigte sich während des Volltext-Screenings, dass viele von den Studien zum Thema mehrarmig sind. Deshalb wurde im Projektteam beschlossen auch mehrarmige Studien (mehr als zwei Studienarme) in den *Systematic Review* miteinzuschließen. Alle anderen Studiendesigns wie Fallberichte wurden ausgeschlossen.

2.4 Suchstrategie

Es wurde eine Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken von MEDLINE (via PubMed), CENTRAL (via Cochrane) und *Web of Science* durchgeführt. Zusätzlich durchsuchten wir die klinischen Studienregister: *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP) und *clinicaltrials.gov*. Dieses Vorgehen sollte auch das Risiko für einen Publikationsbias senken (Lefebvre et al., 2019).

Die Suchstrategie wurde durch die Verwendung der Konzepte „*aneurysmal bone cysts*“ und „*juvenile bone cysts*“ sowie derer Synonyme entwickelt. Verschiedene *MeSH-Terms* wurden verwendet, zum Beispiel „*bone cysts*“ oder „*aneurysmal bone cysts*“.

Fachbegriffe wurden durch den Gebrauch von *NOT* mittels *MeSH-Terms* wie „*periodontal*“ oder „*dental*“ ausgeschlossen. Die Suche wurde zeitlich nicht eingeschränkt. Es wurden nur Studien in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen. Die Suchstrategien wurden in der Syntax an die jeweilige Datenbank angepasst. Appendix 2 veranschaulicht die Suchstrategien. Die Dokumentation der Suchstrategie erfolgte mithilfe des Refhunter Recherchedokuments und der *PRESS Guidelines* (Nordhausen & Hirt, 2020). Das Manual zur Literaturrecherche und das Rechercheprotokoll sind unter DOI: 10.17605/OSF.IO/UQRH9 im Ordner Files abrufbar.

2.5 Datenmanagement

Die Daten wurden mithilfe der Covidence Software („Covidence“, 2022) selektiert und extrahiert. Die extrahierten Daten wurden in RevMan 5.3 transferiert und über diese Software verwaltet („RevMan“, 2014). Auch die Daten des *Risk of Bias Assessment* wurden in RevMan eingegeben, analysiert und verwaltet („RevMan“, 2014).

2.6 Studienselektion

Zwei Autorinnen (KP & LF) haben unabhängig voneinander über den Einschluss der Studien basierend auf dem PICOS-Schema und den Ein- und Ausschlusskriterien entschieden. Zunächst wurden die Studien im Hinblick auf *Title* und *Abstract* gesichtet. Danach wurde der Volltext der initial eingeschlossenen Studien auf den Einschluss hin überprüft. Im Falle von Uneinigkeiten zwischen den zwei Autorinnen hat ein Drittautor (BB) über den Einschluss der jeweiligen Studie entschieden. Die Gründe für den Ausschluss der Studien im Volltext wurden dokumentiert. Die Studienselektion wurde mit der Covidence Software („Covidence“, 2022) durchgeführt. Die Ergebnisse der Literaturrecherche und der Selektion wurden in einem Flussdiagramm nach PRISMA dokumentiert (Page et al., 2021).

2.7 Datenextraktion

Für die Datenextraktion wurde zunächst ein Entwurf eines Datenextraktionsformulars von einer Autorin (KP) erstellt. Diese vorläufige Version wurde daraufhin von beiden Autorinnen (KP & DS) untersucht und gegebenenfalls in einer gemeinsamen Runde verändert, falls notwendig. Die vorläufige Version des Formulars wurde mittels Pilotierung auf ihre Verwendbarkeit hin überprüft. Dabei haben zwei Autorinnen (KP & DS) in einer ersten Pilotierung anhand von fünf Studien unabhängig voneinander Daten extrahiert, um gegebenenfalls fehlende oder überflüssige Informationen des Formulars identifizieren zu

können (Higgins, 2020). Daraufhin wurde der Entwurf im Projektteam überarbeitet und angepasst. Es erfolgte eine zweite Pilotierung anhand von fünf Studien. Nachdem die initiale Version nach zwei Pilotierungen überarbeitet wurde, konnte das endgültige Formular auf alle eingeschlossenen Studien angewendet werden, indem KP und DS unabhängig voneinander die Daten von den inkludierten Studien extrahiert haben. In diesem Prozess wurden aufgrund fehlender Informationen insgesamt acht verantwortliche Studienautoren per E-Mail kontaktiert. Davon meldeten sich drei Autoren zurück, während die übrigen fünf Autoren ein zweites Mal ohne Erfolg kontaktiert wurden. Waren sich KP und DS bezüglich der extrahierten Daten uneinig, hat ein dritter Autor (BB) entschieden. Die Datenextraktion erfolgte mithilfe der Covidence Software („Covidence“, 2022). Letztendlich wurden folgende Daten, basierend auf dem PICOS-Schema, wie in der nachfolgenden Tabelle 2 extrahiert.

Tabelle 2: Extrahierte Daten

Allgemeine Informationen	Autor(en), Datum der Datenextraktion, Charakteristika der Studien (Studien ID, Autor, Titel, Referenzen, Land)
Population	Anzahl der Teilnehmer/innen, Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status, Vorerkrankungen, Komorbiditäten, Art der Knochenzyste, Histologie der Biopsie, Fraktur, Lokalisation im Skelett etc.
Intervention	Art der Intervention (Abwartendes Offenhalten, medikamentös, operativ), primäre Operation, Art der Operation, Art des Auffüllmaterials, Lokalisation/Setting der Intervention etc.
<i>Outcome</i>	Dauer und Frequenz des Follow-up, Grad der Heilung, Anzahl und Dauer der Rezidive, Komplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zystenlokalisation, Zystengröße
Studiendesign	Ziel der Studie, Studiendesign, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien

2.8 Endpunkte

Zystenlokalisation und Aktivitätsgrad

Zum Ziel der Arbeit zählt auch, den Einfluss der Zystenlokalisation auf die Heilung der Knochenläsionen bei Interventionen mit Auffüllmaterialien zu bestimmen. Dieser soll unter anderem anhand der von Heilungen und Rezidiven betroffenen Knochen und ihrem

Aktivitätsgrad untersucht werden. Innerhalb des Knochens wachsen JKZ von der Metaphyse ausgehend in Richtung Diaphyse. Dabei werden JKZ als aktiv bezeichnet, wenn sie je nach Literatur $\leq 0,5$ cm bis 1 cm von der Epiphysenfuge entfernt sind. Bei weiter entfernt liegenden JKZ handelt es sich um latente Zysten (Jaffé, 1942; Noordin et al., 2018). Untersucht werden sollten in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Knochenzysten langer Röhrenknochen, da sich die Behandlung an anderen Knochen unterscheiden können (Bavan et al., 2021). Eine Knochenzyste an der Wirbelsäule erfordert beispielsweise aufgrund des Verletzungsrisikos neuronaler Strukturen eine präzisere Durchführung der Behandlung als an den langen Röhrenknochen (Doss et al., 2014; Rossi et al., 2011).

Zystengröße

Es soll der Einfluss der Zystengröße auf die Heilung der JKZ und AKZ bei Behandlungen mit Auffüllmaterialien untersucht werden. Die Zystengröße wird in der Regel als Volumen in cm^3 angegeben.

Grad der Heilung

Es sollte außerdem der Grad der Knochenheilung nach der Behandlung der Knochenzyste bewertet werden. Das Ausmaß der Heilung kann dabei mittels Röntgen, Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT) sowie durch die Nutzung von Klassifikationssystem wie die Klassifikation nach Capanna oder Neer / Cole gemessen und angegeben werden (Zhang et al., 2020). Messzeitpunkte wurden festgelegt als: kurzfristig ≤ 1 Jahr, mittelfristig -3 Jahren, langfristig ≥ 3 Jahre.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Des Weiteren sollen Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf untersucht werden. Ein Rezidiv der zystischen Läsion kann entweder als Heilungsgrad 4 nach Neer / Cole, als Grad 3 nach Capanna oder unabhängig vom Klassifikationssystem angegeben werden (Aiba et al., 2018). Bei Rezidiven in Form von neuen JKZ oder AKZ an derselben oder an einer neuen Stelle im Skelettsystem sollte deren Ausmaß und die Entscheidung über eine Revisionstherapie basierend auf Röntgenbildern und der Enneking-Klassifikation entschieden worden sein. Dies ermöglicht den prä- und postoperativen Vergleich der anatomischen Abgrenzung der Läsionsanteile (Lehner et al., 2018). Die Messzeitpunkte für diesen Endpunkt sind: kurzfristig ≤ 1 Jahr, mittelfristig -3 Jahren, langfristig ≥ 3 Jahre.

Komplikationen

Auch Komplikationen, die während oder bis zu drei Monate nach der Intervention aufgetreten sind, wurden untersucht. Diese wurden definiert als Nebenwirkungen der Behandlungen, die gegebenenfalls eine (erneute) operative Intervention bedürfen. Zu den akuten, schweren Komplikationen zählen Frakturen, konservativ nicht beherrschbare Infektionen, Verletzungen anatomischer Strukturen und eine insuffiziente Knochenheilung. Zu den weniger schweren Komplikationen zählen in diesem *Systematic Reviews* Symptome ohne dringenden Handlungsbedarf, wie Infektionen, welche konservativ behandelt werden können. Die Komplikationen sollten zum Zeitpunkt ≤ 3 Monate postoperativ gemessen worden sein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein weiterer Endpunkt, der zur Analyse der optimalen Behandlung und deren Auffüllmaterialien untersucht werden sollte. Die Lebensqualität umfasst Faktoren, die die Lebensumstände einer Person umfassen, basierend auf ihren kulturellen und personellen Werten. Diese Faktoren bestimmen den Grad des Wohlbefindens eines Teilnehmers. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hingegen berücksichtigt dabei die aktuelle Gesundheit und Krankheit der Teilnehmer. Diese gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte von dem Teilnehmer selbst gemessen werden beispielsweise mithilfe validierter Fragebögen wie dem SF-12, SF-36 oder EQ5D. Die Messzeitpunkte für diesen Endpunkt waren: kurzfristig ≤ 1 Jahr, mittelfristig ~ 3 Jahren, langfristig ≥ 3 Jahre.

2.9 Risk of Bias und Critical Appraisal

Zur Untersuchung des Verzerrungsrisikos und der Studienqualität haben zwei Autoren (KP & DS) unabhängig voneinander das *Risk of Bias* der jeweiligen Beobachtungsstudien mithilfe der *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) ausgewertet (Wells et al., 2000). Mithilfe der NOS wurde jede Studie nach Kriterien bewertet, die in folgende drei Gruppen aufgeteilt sind:

1. Selektion der Studienpopulation
2. Vergleichbarkeit der Studiengruppen
3. Messung der Expositionsfaktoren

Die maximale Anzahl an Punkten, die an eine Studie vergeben werden, sind 9 Punkte. Die Qualität der Studien mit 7-9 Punkten wird als hoch, die mit 4-6 Punkten als mittel und die

als 0-3 Punkten als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Bewertung des *Risk of Bias* wurden in einer Tabelle im Hinblick auf die Endpunkte zusammengefasst und bezüglich deren Wirkung auf die Studienergebnisse untersucht. Bei fehlenden Daten wurden die Autoren der jeweiligen Studien angefragt (Higgins, 2020).

Da auch RCTs in den *Systematic Review* eingeschlossen wurden, wurde abweichend vom Protokoll gemeinsam im Projektteam beschlossen, diese RCTs mithilfe des *Risk of Bias 1 Tools* der *Cochrane Collaboration* zu bewerten (Higgins, 2020), da die NOS ausschließlich zur Bewertung des *Risk of Bias* von Beobachtungsstudien geeignet ist. Das Bewertungstool der *Cochrane Collaboration* umfasst sechs Domänen mit insgesamt sieben Quellen für *Bias*, die für jede Studie bewertet wurden. Folgende Domänen wurden dabei untersucht:

- *Selection Bias*
- *Performance Bias*
- *Detection Bias*
- *Attrition Bias*
- *Reporting Bias*
- *Andere Bias.*

Zum *Selection Bias* zählt zum einen die Generierung der Randomisierungssequenz. Hierbei wird bewertet, inwiefern die Randomisierungssequenz vor der Zuteilung der Teilnehmer in die Gruppen erstellt worden ist, sodass systematische Unterschiede in den Gruppen verhindert werden. Zum anderen gehört dazu die Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung, so dass eine selektive Verteilung der Teilnehmer in die Gruppen vermieden wird (das sogenannte *allocation concealment*). Der *Performance Bias* betrifft die Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung, das heißt (d.h.) dass sowohl Untersucher als auch Teilnehmer über die Gruppenzugehörigkeit nicht in Kenntnis gesetzt werden sollten, um eine möglichst objektive Untersuchung und Auswertung gewährleisten zu können. Um den *Detection Bias* zu untersuchen wird kontrolliert, inwiefern eine Verblindung bei der Endpunkterhebung stattgefunden hat, sodass die Ergebnisse durch die Kenntnis der Interventions- bzw. Kontrollbehandlung nicht beeinflusst werden. Beim *Attrition Bias* wird untersucht, ob und inwiefern bei der Endpunkterhebung Teilnehmerdaten fehlen. Besonders bei nicht-zufälligem Fehlen gewisser Daten ist eine Verzerrung der Ergebnisse besonders groß, und es liegt ein *Attrition Bias* vor (Schmucker et al., 2016). Das *Reporting Bias* wird durch ein selektives Berichten

der Endpunkte verursacht. Beispielsweise wenn unter anderem (u.a.) Sponsoren von Studien nur den Nutzen und die Vorteile einer Intervention in den Vordergrund stellen möchten, jedoch nicht über alle Endpunkte der Studie berichten (Chan & Altman, 2005). Ein a priori registriertes Studienprotokoll mit allen zu untersuchenden Endpunkten kann das Risiko für selektives Berichten reduzieren (Higgins, 2020). Neben den genannten Verzerrungspotentialen können auch andere *Bias* den Aufbau der Studie und die Ergebnisse beeinflusst haben, wie zum Beispiel Unterschiede in den Studiencharakteristika, die nicht durch eine Randomisierung erklärbar sind (Schmucker et al., 2016).

Die Bewertung der einzelnen sieben Quellen für das *Risk of Bias* kann bewertet werden als:

- Hohes *Risk of Bias*
- Geringes *Risk of Bias*
- Unklares *Risk of Bias*

Ein unklares Verzerrungsrisiko liegt in einer Studie vor, wenn sie beispielsweise durch unzureichende Berichtserstattung die Kriterien einer Domäne nicht vollständig erfüllt. Eine Studie mit dem niedrigsten *Risk of Bias* verfügt über ein niedriges Verzerrungsrisiko in jeder Domäne. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Einstufung kann die Angabe eines Zitates aus der Publikation erfolgen (Schmucker et al., 2016). Bei Disputen in der Bewertung des *Risk of Bias* erfolgte der Konsensus durch Diskussion zwischen beiden Autoren (KP & AN). Die Daten des *Risk of Bias* wurden in den RevMan eingegeben („RevMan“, 2014).

2.10 Datensynthese

2.10.1 Analyseeinheit

Der Teilnehmer der Studie ist für die hier vorliegende Arbeit die Analyseeinheit. Jeder Teilnehmer wurde daher als Einheit gewertet, unabhängig davon, wie viele JKZ und AKZ er nachgewiesen hat. Durch eine orientierende Literaturrecherche war es zu erwarten, dass die einzuschließenden Studien jeweils Teilnehmer mit nur einer Zyste untersuchen.

2.10.2 *Small Sample Size Effect*

Grundsätzlich führen kleine Studienpopulationen dazu, dass bereits minimale Veränderungen in den Gruppen einen großen Effekt auf das Ergebnis der Gesamtpopulation haben. Dieses Phänomen wird als „*small sample size effect*“ bezeichnet und sollte bei der Auswertung und Diskussion der Daten berücksichtigt werden (Faber & Fonseca, 2014).

2.10.3 Umgang mit Heterogenität

Das Ausmaß an Variabilität (sogenannte Heterogenität) unter den einzelnen Studien lässt eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu. Dabei kann es sich um methodische, klinische oder statistische Variabilität handeln. Der Grad der statistischen Heterogenität wird hierbei beeinflusst vom Ausmaß der methodischen und klinischen Variabilität. Aussagen über den Grad der Heterogenität zwischen den jeweiligen Studien kann man mithilfe des *Forest-Plot* treffen (Harms, 2019). Dieser Graph dient der Darstellung des Effektschätzers und Konfidenzintervalls aller in die Metaanalyse inkludierten Studien, welche jeweils durch ein Quadrat an der Punktschätzung der einzelnen Studien und als Diamant als Punktschätzer des Interventionseffektes repräsentiert werden. Die I^2 Statistik dient laut Higgins und Thompson (2002) der Quantifikation der Heterogenität. I^2 beschreibt die prozentuale Variabilität des Effektschätzers aufgrund der statistischen Heterogenität eher als einen zufälligen Fehler (Higgins & Thompson, 2002). Es kann Werte in einem Intervall zwischen 0 und 100% annehmen. Während die Heterogenität für eine I^2 Statistik bis 40% vernachlässigbar gering ist, können Studien mit Werten bis zu 75% als moderat und Studien mit Werten $> 75%$ als hoch heterogen angesehen werden (Ryan, 2016). Können die Unterschiede in moderat-heterogenen Studien ($I^2 = 40-75%$) klinisch oder methodisch erklärt werden, können diese Studien in einer Metaanalyse miteinander verglichen werden. Falls die Unterschiede nicht methodisch oder klinisch erklärt werden können und / oder bei hoher Heterogenität $> 75%$ liegen, sollte keine Metaanalyse durchgeführt werden. Außerdem kann der Chi^2 Test zur Bewertung der Heterogenität genutzt werden, welcher, anders als die I^2 Statistik, ein absolutes nominales Ergebnis durch Testung der Nullhypothese auf ein Bestehen von Gruppenunterschieden liefert. P-Werte $< 0,05$ sagen aus, dass sich die eingeschlossenen Studien untereinander unterscheiden, also heterogen sind (Higgins & Thompson, 2002). Aufgrund seiner geringen informativen Aussagekraft bei kleinen Studienpopulationen sollte bedacht werden, dass P-Werte $> 0,05$ des Chi^2 Tests nicht zwingend bedeuten, dass die eingeschlossenen Studien homogen sind (Higgins & Thompson, 2002).

Auch bei Studien, die nicht quantitativ mittels Metaanalyse ausgewertet wurden, wurde das methodische Vorgehen und die klinischen Parameter unter den Studien verglichen, um zu entscheiden, ob die Studien homogen genug sind, um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können (Campbell et al., 2020). Grundsätzlich wurde erwartet, dass die

eingeschlossenen Studien untereinander heterogener Natur sind, jedoch suffizient homogen, um sie miteinander vergleichen zu können.

2.10.4 Umgang mit fehlenden Daten

Bei fehlenden Daten während der Studienselktion wurden die korrespondierenden Autoren per E-Mail kontaktiert. Bei fehlender Rückmeldung wurden die Autoren ein zweites Mal kontaktiert. Alle Fluktuationsraten (beispielsweise *drop-out*, *withdrawal*) und numerischen Daten wurden sorgfältig untersucht (e.g. *intention to treat*, *per protocol population*, *randomly assigned* etc.). Standardabweichungen wurden weder berechnet noch imputiert.

2.10.5 Subgruppenanalyse

Eine Subgruppenanalyse wurde von potenziellen Faktoren geplant, die den Effekt beeinflussen (Effektmodifikatoren). Die Anzahl der geplanten Subgruppenanalysen sollte dabei minimal gehalten werden, um die Menge an fehlerhaften Schlussfolgerungen und falschen Ergebnissen von der Subgruppenanalyse zu reduzieren (Ryan, 2016). Die Durchführung der Analyse wurde dabei mithilfe der RevMan Software geplant (RevMan, 2014). Die folgenden Subgruppen sollten dabei in Betracht gezogen werden:

- Aneurysmatische vs. Juvenile Knochenzysten (histologische Diagnose)
- Aktive vs. Latente Zysten
- Humerus vs. Femur (Lokalisation der Läsion im Skelettsystem)
- Art der Intervention (operative Techniken, Auffüllmaterialien)

2.10.6 Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse untersucht die Stabilität des gepoolten Effektschätzers. Dabei sollten die methodischen Entscheidungen bei der Durchführung des *Systematic Review* überprüft werden (Higgins, 2020). Zu prüfen sind folgende Punkte:

- Einschluss von Studien, die nur nach Disput eingeschlossen worden sind
- Einschluss von Studien mit hohem oder unklarem *Risk of Bias*
- Einschluss von Studien mit fehlenden oder unklaren Daten

2.10.7 Narrative Synthese

Die Studien- und Interventionscharakteristika der inkludierten Studien und ihre Ergebnisse wurden in Form eines Textes (narrativ) und je nach Intervention separat berichtet. Unter

Berücksichtigung der methodischen Besonderheiten und der Bewertung des *Risk of Bias* der einzelnen Studien erfolgte gleichzeitig eine Wertung der Ergebnisse der inkludierten Studien. Die Ergebnisse der RCTs wurden separat von denen der Beobachtungsstudien beschrieben. Grafiken und Tabellen halfen dabei der besseren Übersicht und Anschaulichkeit der Ergebnisse und erleichterten dadurch das Ziehen eines Rückschlusses über die einzelnen Interventionen der JKZ und AKZ (Lisy & Porritt, 2016).

2.11 Publikationsbias

Durch eine sensitive Suchstrategie sollte das Risiko für *Reporting Bias*, insbesondere Publikationsbias gesenkt werden. Eine Literaturrecherche in möglichst vielen Datenbanken mit einem adaptierten Durchschauen der Ergebnisse sollte eine Übersicht über möglichst viele relevanten Treffer gewährleisten. Es besteht dennoch ein Restrisiko, dass nicht alle möglichen Ergebnisse zu dieser Forschungsfrage abgedeckt werden würden, zumal auch nicht unbedingt alle Studienergebnisse publiziert werden (Higgins, 2020). Der *Funnel Plot*, ein Graph, der die Effektgröße gegen die Studiengröße aufträgt, ist dabei gut geeignet, um die Verzerrung zu bewerten. Der Effekt demonstriert, ob die Studie um einen durchschnittlichen Wert streut, der den tatsächlichen Wert repräsentieren soll, der von der Größe der Studie abhängt. Je größer die Studie ist, desto näher ist dieser Effektschätzer (symmetrisch) um den durchschnittlichen Wert herum (Higgins & Thompson, 2002). Dabei streuen kleinere Studien breiter um den durchschnittlichen Wert und erzeugen ein asymmetrisches Bild, wie zum Beispiel, wenn nur Studien eingeschlossen werden, die nur statistische signifikante Ergebnisse berichten. Die Form des *Funnel Plot* erlaubt Schlussfolgerungen über den Publikationsbias. Eine Interpretation des Graphen ist allerdings nur zulässig, wenn zehn oder mehr Studien verschiedener Größe eingeschlossen wurden, da so sichergestellt werden kann, dass der Test genügend statistische Kraft hat, damit ein Verteilungsmuster erkannt werden kann (Sterne & Egger, 2001).

3 Ergebnisse

Die Literaturrecherche vom 29.09.2022 ergab insgesamt 12.220 Treffer aus den Datenbanken und 7 aus den klinischen Studienregistern. Es wurden 5621 Duplikate identifiziert, wonach noch 6599 Publikationen zur Selektion vorlagen. Im Rahmen des Titel- und Abstract-Screenings konnten 6352 Publikationen ausgeschlossen werden. Bei den übrigen 247 potenziellen Publikationen erfolgte ein Volltext-Screening, dabei wurden 229 Publikationen ausgeschlossen (Appendix 4 – Übersicht ausgeschlossene Volltexte). Letztendlich konnten insgesamt 18 Studien, darunter drei *RCTs*, 13 retrospektive Kohortenstudien und zwei retrospektive Fall-Kontroll-Studien aufgenommen werden. Eine Übersicht der Studienselektion ist in der folgenden Abbildung 1 als Flussdiagramm nach PRISMA dargestellt (Page et al., 2021):

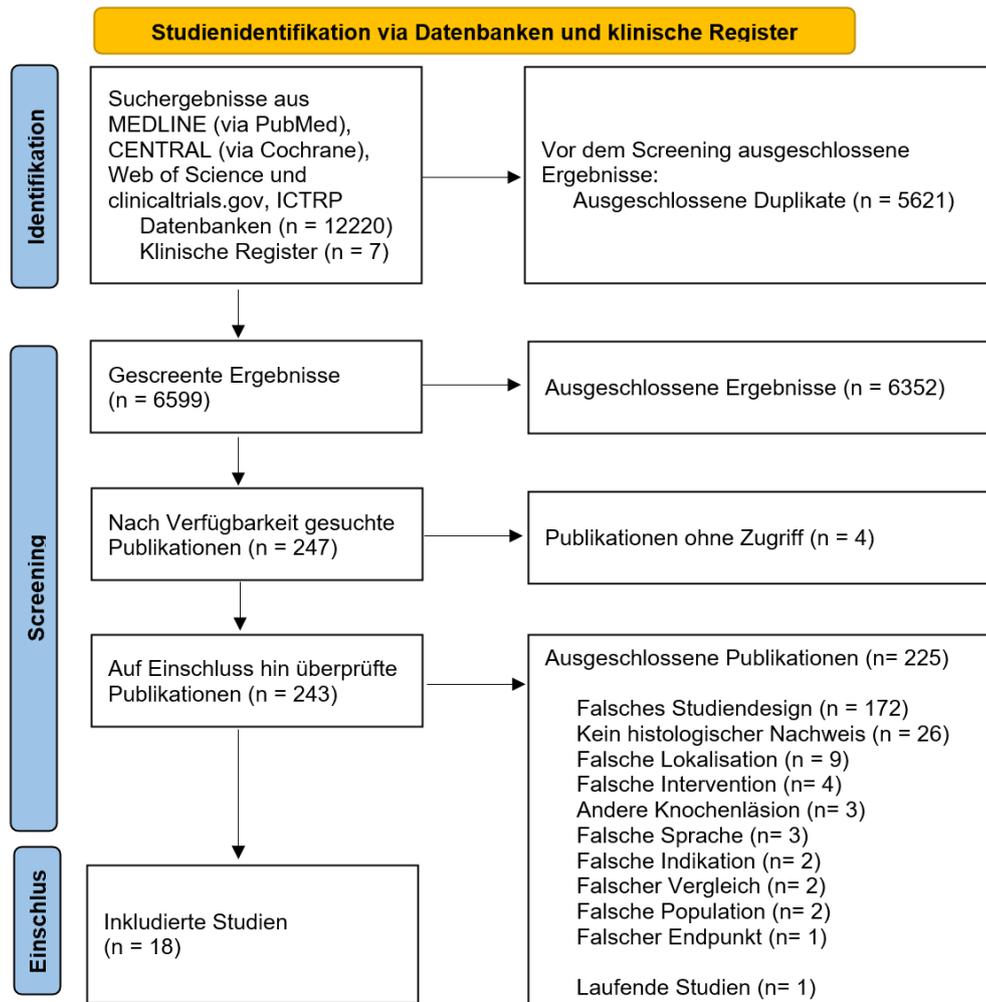


Abb. 1: Studienidentifikation via Datenbanken und klinische Register als Flussdiagramm nach PRISMA

Legende: n= Anzahl

Aufgrund fehlender oder unklarer Daten wurden die korrespondierenden Autoren von neun Studien per E-Mail kontaktiert. Von den initial neun Studien wurden drei in den *Systematic Review* aufgenommen (Damron et al., 2013; Di Bella et al., 2010; Dong et al., 2020). Dabei erfolgte bei Dong et al. (2020) eine hinreichende Rückmeldung durch den Autor, so dass sie sofort in die Arbeit inkludiert werden konnte, während die Unklarheit bei den Studien von Di Bella et al. (2010) und Damron et al. (2013) durch eine Diskussion im Projektteam geklärt werden konnte.

3.1 Studien- und Populationscharakteristiken

Laufenden klinische Studien

Aus den durchsuchten klinischen Registern konnte die Studie von Syvänen et al. (2023) namens „Bioactive Glass or Allogenic Bone in Pediatric Bone Cysts“ (NCT04737590) vom Turku University Hospital in Helsinki, Finnland potentiell eingeschlossen werden. In diese RCT sollen 40 Teilnehmer in einem Alter zwischen einem und 18 Jahren mit einer JKZ oder einer suspekten primären AKZ außerhalb der Wirbelsäule mit oder ohne vorliegende pathologische Fraktur eingeschlossen werden. Ausgeschlossen wurden Knochentumore maligner Entität, Erkrankungen des Knochenmarks, andere Knochenzysten sowie sekundäre AKZ. Dabei galt es zu überprüfen, ob das synthetische Knochenersatzmaterial Bioglas zu ähnlich guten Heilungen führt wie allogene Knochentransplantate. Das Follow-up umfasste in beiden Gruppen 24 Monate. Dabei erfolgte nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten eine radiologische und nach drei und 24 Monaten eine zusätzliche kernspintomografische Verlaufskontrolle. Bei AKZ oder JKZ mit Vorliegen einer pathologischen Fraktur wurden diese präoperativ mittels Gips immobilisiert und kernspintomografisch kontrolliert (Syvänen et al., 2023). Die Studie hat am 05.09.2012 begonnen und war am 31.12.2022 abgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lagen keine publizierten Daten für diese Studie vor, so dass sie nicht in die Datenauswertung des vorliegenden *Systematic Review* eingeschlossen werden konnte.

Eingeschlossene Studien

Insgesamt besteht die Population aller inkludierten Studien aus 1192 Teilnehmern mit jeweils einer Knochenzyste und damit insgesamt 1147 JKZ und 45 AKZ. Bei der Unterteilung dieser Gesamtpopulation anhand des Studiendesigns umfassen die RCTs 167 Teilnehmer (162 JKZ und 5 AKZ), also 14% der Gesamtpopulation, und die Beobachtungsstudien 1025 Teilnehmer (985 JKZ und 40 AKZ), demnach 86% der

Gesamtpopulation. Eine Übersicht der Studiencharakteristika ist in Abbildung 2 und Tabelle 3 dargestellt. In Tabelle 4 sind die Vorbehandlungen der jeweiligen Interventionen aufgelistet.

In den RCTs wurden 48 männliche und 34 weibliche Teilnehmer untersucht. Aufgrund fehlender Angaben zum Geschlecht bei Damron et al. (2013) und Wright et al. (2008) konnten hierbei die Daten der 85 Knochenzysten (80 JKZ und 5 AKZ) dieser Studien nicht berücksichtigt werden. Mit 591 männlichen und 262 weiblichen Teilnehmern war die Verteilung in den Beobachtungsstudien ähnlich. Hierbei fehlten allerdings Daten zum Geschlecht in zwei Studien mit insgesamt 172 Knochenzysten (172 JKZ und 0 AKZ) (Higuchi et al., 2018; Neer et al., 1966). Die eingeschlossenen Studien untersuchten Teilnehmer im Alter zwischen 1,5 und 65 Jahren. Das Durchschnittsalter der auswertbaren Studien liegt bei 14 Jahren in den RCTs und 10 Jahren in den Beobachtungsstudien. Fehlende (auswertbare) Altersangaben lagen in einer RCT (Damron et al., 2013) und zwei Beobachtungsstudien vor (Higuchi et al., 2018; Neer et al., 1966).

Die Heilungsrate der jeweiligen Behandlungsart wurde bei insgesamt 811 (797 JKZ, 14 AKZ) von 1192 Teilnehmern aus zwölf von 18 Publikationen berichtet. Damit wurde sie bei 381 Teilnehmern (355 JKZ, 26 AKZ) aus sechs Publikationen, darunter bei 90 Teilnehmern aus zwei RCTs (Damron et al., 2013; Wang et al., 2013) und bei 291 Teilnehmern aus vier Beobachtungsstudien nicht berichtet (Bukva et al., 2019; Damron et al., 2013; Flont et al., 2013; Higuchi et al., 2018; Sung et al., 2008; Wang et al., 2013).

Über die Rezidive der JKZ und AKZ wurde bei 640 (595 JKZ, 45 AKZ) von 1192 Teilnehmern aus 13 von 18 Publikationen berichtet. Damit wurden die Rezidive bei 552 Teilnehmern mit JKZ, darunter 77 Teilnehmer aus einer RCT (Wright et al., 2008) und 475 Teilnehmer aus vier Beobachtungsstudien (Bukva et al., 2019; Li et al., 2016; Mavčič et al., 2019; Neer et al., 1966; Sung et al., 2008; Zhang et al., 2019; Zhou et al., 2021) nicht für die Auswertung geeignet berichtet

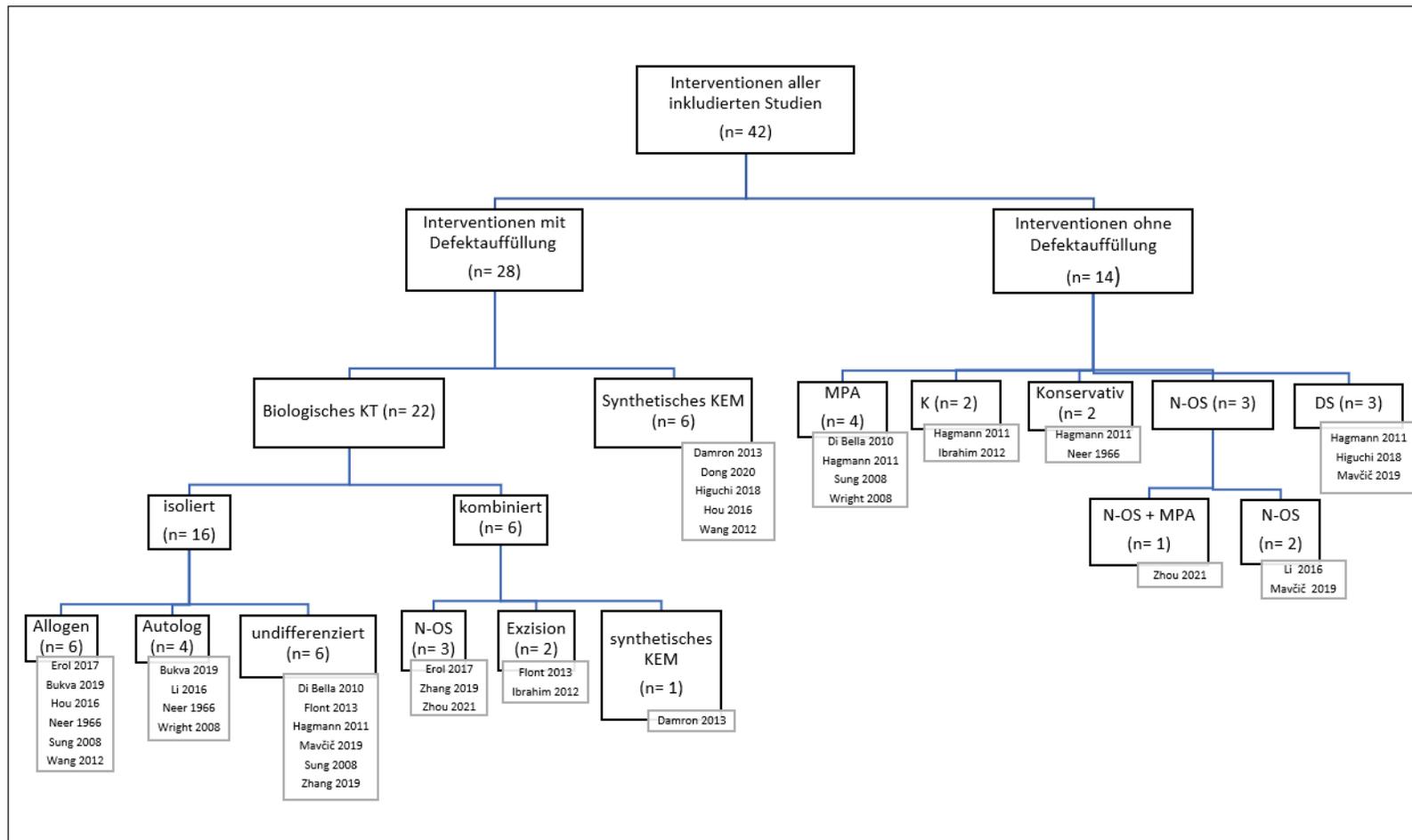


Abb. 2: Übersicht aller abgeschlossenen inkludierten Studien

Legende: DS = Drainageschraube; K = Kürettage; KEM = Knochenersatzmaterial; KT = Knochentransplantat; MPA = Methylprednisolonacetat; n = Anzahl; N-OS = Nagelosteosynthese

Tabelle 3: Übersicht aller inkludierten Studien

Autoren	Jahr	Land	Design	Zyste	N	M / W	Alter (J.)	Follow-up (Mo.)	Intervention
Damron et al.	2013	USA	RCT	JKZ + AKZ	2 AKZ	k.A.	k.A.	20,2 ± 7,2	β-TCP
					3 JKZ,	k.A.	k.A.	18 ± 7,7	β-TCP + KMK
					3 AKZ				
Wang et al.	2012	China	RCT	JKZ	47	28/19	17,85	28,43	β-TCP
					35	20/15	18,51	28,43	Allo-Granulat
Wright et al.	2008	USA	RCT	JKZ	38	k.A.	9,2 ± 3,6	48	MPA (max. 3x)
					39	k.A.	9,7 ± 3,2	48	Auto-KMK
Bukva et al.	2019	Kroatien	KS	JKZ	40	29/11	11,07	85,68	Auto-KT
					24	17/7	11,07	30-240	Allo-DKM
Di Bella et al.	2010	Italien	KS	JKZ	143	95/48	9,9 ± 4,0	48	MPA (3x)
					41	27/14	9,88 ± 3,3	20	Auto-KMK + Allo-DKM
Dong et al.	2020	Schweiz	KS	JKZ	17	10/7	12,9	≥ 24	β-TCP
					16	14/2	10,6		H/CS
Erol et al.	2017	Türkei	KS	JKZ	21	15/6	10	54	Allo-Würfel
					16	10/6	14	33	Allo-Würfel + IN
Flont et al.	2013	Polen	KS	AKZ	16	10/6	12,69	110,4	KT
					10	5/5	13,3		En bloc Exzision ± Auto-KT
Hagmann et al.	2011	Deutschland	KS	JKZ	3	2/1	9,5	18,5 ± 74,4	K
					29	18/11	10,46		KT
					3	1/2	9,3		MPA
					4	3/1	7,5		Drainageschraube
					1	1/0	5		Konservativ

Higuchi et al.	2018	Japan	FKS	JKZ	18	k.A.	k.A.	39,5 ± 28	HA-Drainageschraube
					16	k.A.	k.A.	26,4 ± 20,4	CPZ
Hou et al.	2016	China	KS	JKZ	10	8/2	13,7	28 ± 15,48	TEB
					11	7/4	12,9	28,58 ± 20,44	Allo-DKM
Ibrahim et al.	2012	Kanada	KS	AKZ	8	3/5	10,2	39,9	PK
					6	3/3	12,69	39,25	K ± KT
Li et al.	2016	China	KS	JKZ	23	14/9	8,8 ± 2,9	62	Auto-KM
					23	15/8	9,1 ± 3,2	62	ESIN
Mavčič et al.	2019	Österreich	FKS	JKZ	39	29/10	10,0	61,2	Drainageschraube
					50	33/17	10,4	73,2	ESIN
					17	12/5	11,1	70,8	K (+ KT)
Neer et al.	1966	USA	KS	JKZ	35	k.A.	11/2-54	≥ 24	Auto-Späne
					58	k.A.	11/2-54		Allo-Späne
					45	k.A.	11/2-54		Konservativ
Sung et al.	2008	USA	KS	JKZ	94	71/23	9,09	93,24	MPA
					39	31/8	10,27	107,04	Allo-Späne
					34	26/8	9,74	48,36	SDB
Zhang et al.	2019	China	KS	JKZ	32	21/11	8,3 ± 3,4	27	KT
					30	22/8	8,1 ± 2,7	27	KT + ESIN
Zhou et al.	2021	China	KS	JKZ	24	18/6	7,6	> 36	MPA + ESIN
					29	21/8	8,1	> 36	ESIN + Allo-KT

Legende: AKZ = Aneurysmatische Knochenzyste; Allo = allogen; Auto = autolog; β -TCP = β -Tricalciumphosphat; CPZ = Calciumphosphatzement; DKM = demineralisierte Knochenmatrix; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; FKS = Fall-Kontroll-Studie; HA = Hydroxylapatit; H/CS= Hydroxylapatit/Calciumsulfat; IN = intramedullärer Nagel; JKZ = Juvenile Knochenzyste; K = Kürettage; k.A. = keine Angabe; KM = Knochenmark; KMK = Knochenmarkkonzentrat; KS = Kohortenstudie; KT = Knochentransplantat; Mo. = Monate; MPA = Methylprednisolonacetat; M / W = Männlich / Weiblich; N = Studienpopulation; PK = Perkutane Kürettage; RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie; SDB = Steroid + Demineralisierte Knochenmatrix + Knochenmark; TEB = *Tissue Engineered Bone*

Tabelle 4: Übersicht aller Interventionen und ihrer Vorbehandlungen

Autoren	Zyste	N	Intervention	Vorbehandlung
Damron et al.	JKZ + AKZ	2 AKZ	β-TCP	K
		3 JKZ, 3 AKZ	β-TCP + KMK	K
Wang et al.	JKZ	47	β-TCP	K → H ₂ O-Spülung → ZnCl-Kauterisation
		35	Allo-Granulat	K → H ₂ O-Spülung → ZnCl-Kauterisation
Wright et al.	JKZ	38	MPA (max. 3x)	1-Nadel-A → K
		39	Auto-KMK	1-Nadel-A → K
Bukva et al.	JKZ	40	Auto-KT	K
		24	Allo-DKM	K
Di Bella et al.	JKZ	143	MPA (3x)	Hochdrucklavage mit NaCl-Spülung
		41	Auto-KMK + Allo-DKM	1-Nadel-A → K
Dong et al.	JKZ	17	β-TCP	2-Nadel-A → K → H ₂ O ₂ → Lavage → NaCl-Spülung
		16	H/CS	2-Nadel-A → K → H ₂ O ₂ → Lavage → NaCl-Spülung
Erol et al.	JKZ	21	Allo-Würfel	K → Hochgeschwindigkeitsfräsung → Kauterisation → Spülung
		16	Allo-Würfel + IN	K → Hochgeschwindigkeitsfräsung → Kauterisation → Spülung
Flont et al.	AKZ	16	KT	K → Hochgeschwindigkeitsfräsung
		10	En bloc Exzision ± Auto-KT	-
Hagmann et al.	JKZ	3	K	K
		29	KT	K
		3	MPA	K-Draht → Aspiration
		4	Drainageschraube	K-Draht
		1	Konservativ	-
Higuchi et al.	JKZ	18	HA-Drainageschraube	K → B → K-Draht

		16	CPZ	K → B → K-Draht
Hou et al.	JKZ	10	TEB	Kortikales Fenster → K → Kauterisation mit Elektroskalpell + Ethanol
		11	Allo-DKM	Kortikales Fenster → K → Kauterisation mit Elektroskalpell + Ethanol
Ibrahim et al.	AKZ	8	PK	Punktion Kortex → K → A
		6	K ± KT	Punktion Kortex → K → A → Hochgeschwindigkeitsfräsung
Li et al.	JKZ	23	Auto-KM	1-Nadel-A
		23	ESIN	-
Mavčič et al.	JKZ	39	Drainageschraube	k.A.
		50	ESIN	k.A.
		17	K (+ KT)	k.A.
Neer et al.	JKZ	35	Auto-Späne	K → ZnCl- oder Phenol-Kauterisation
		58	Allo-Späne	K → ZnCl- oder Phenol-Kauterisation
		45	Konservativ	-
Sung et al.	JKZ	94	MPA	A → NaCl-Spülung
		39	Allo-Späne	Kortikales Fenster → A → K ohne Fräsung
		34	SDB	A → NaCl-Spülung
Zhang et al.	JKZ	32	KT	A → K → NaCl-Spülung → Ethanol-Kauterisation → B
		30	KT + ESIN	A → K → NaCl-Spülung → Ethanol-Kauterisation → B
Zhou et al.	JKZ	24	MPA + ESIN	A → Ethanol-Kauterisation → K
		29	ESIN + Allo-KT	A → Ethanol-Kauterisation → K

Legende: A = Aspiration; AKZ = Aneurysmatische Knochenzyste; Allo = allogene; Auto = autolog; B = Bohrung; β -TCP = β -Tricalciumphosphat; CPZ = Calciumphosphatzement; DKM = demineralisierte Knochenmatrix; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; FKS = Fall-Kontroll-Studie; HA = Hydroxylapatit; H/CS = Hydroxylapatit/Calciumsulfat; IN = intramedullärer Nagel; JKZ = Juvenile Knochenzyste; K = Kürettage; k.A. = keine Angabe; K-Draht = Kirschner Draht; KM = Knochenmark; KMK = Knochenmarkkonzentrat; KS = Kohortenstudie; KT = Knochentransplantat; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Studienpopulation; NaCl = Natriumchlorid; RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie; SDB = Steroid + Demineralisierte Knochenmatrix + Knochenmark; TEB = *Tissue Engineered Bone*; PK = Perkutane Kürettage; ZnCl = Zinkchlorid; 1-Nadel-A = perkutane single-needle aspiration; 2-Nadel-A = perkutane two-needle aspiration; - = keine Vorbehandlung durchgeführt

Des Weiteren wurden die Komplikationen bei 908 (866 JKZ, 42 AKZ) von 1192 Teilnehmern aus 14 der 18 Studien für die Auswertung geeignet gemessen. Nicht (auswertbar) berichtet wurden die Komplikationen bei 284 Teilnehmern (281 JKZ, 3 AKZ) aus drei Beobachtungsstudien (Hagmann et al., 2011; Higuchi et al., 2018; Mavčič et al., 2019) und einer RCT (Damron et al., 2013).

Keine der inkludierten 18 Studien hat den Endpunkt Lebensqualität untersucht und gemessen.

3.2 Interventionscharakteristiken

In 96,2% wurden JKZ behandelt. Indikation für die Behandlung der Knochenzysten war in den meisten Fällen eine pathologische Fraktur oder ein erhöhtes Frakturrisiko einer Fraktur sowie Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Grundsätzlich wurde in diesem *Systematic Review* zwischen Interventionen mit und ohne Defektauffüllung unterschieden. Eine Heilung der Knochenzyste war nach radiologischer Beurteilung und Einstufung der Zyste in Grad I und II nach Neer/ Cole (Neer et al., 1966) oder Capanna I und II (Capanna et al., 1982) erreicht. Die Rezidive wurden entweder explizit als solche beschrieben oder dem Heilungsgrad IV nach Neer/ Cole Grad oder III nach Capanna zugeordnet.

Interventionen mit Defektauffüllung

Insgesamt wurden 42 verschiedene Interventionen an 1192 Knochenzysten durchgeführt. Es wurden 58,6% der Knochenzysten (662 JKZ, 37 AKZ) mit einer Intervention mit isolierter oder kombinierter Defektauffüllung behandelt. Dabei wurden 591 Knochenzysten (556 JKZ, 35 AKZ) mit biologischen Knochentransplantat und 108 Knochenzysten (106 JKZ, 2 AKZ) mit synthetischen Knochenersatzmaterial aufgefüllt. Das biologische Material wurde bei 466 Knochenzysten (444 JKZ, 22 AKZ) isoliert und bei 125 Knochenzysten (122 JKZ, 3 AKZ) in Kombination mit einer anderen Behandlung wie der Behandlung mit dem elastisch-stabilen intramedullären Nagel (ESIN) (n= 75 JKZ), der Exzision (n= 10 AKZ), der Steroidinjektion (n= 34) oder zusammen mit dem synthetischen Knochenersatzmaterial β -Tricalciumphosphat (β -TCP) (n= 3 JKZ, 3 AKZ) eingesetzt. Die Heilungs-, Rezidiv- und Komplikationsrate der Interventionen mit den unterschiedlichen Auffüllmaterialien (autolog/ allogen/ synthetisch) ist in Abbildung 3 als Balkendiagramm dargestellt.

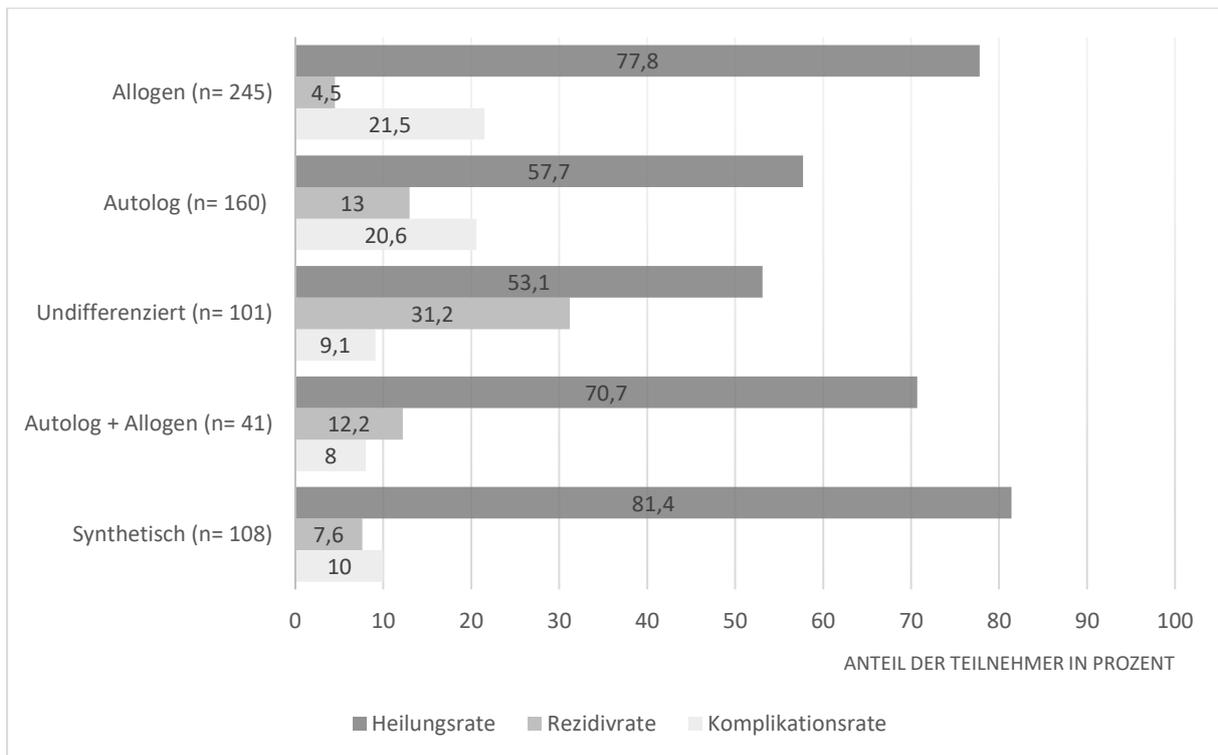


Abb. 3: Ergebnisse für Interventionen mit Defektauffüllung

Legende: n = Anzahl

Bei isolierter Defektauffüllung mit biologischem Knochentransplantat (n= 466) fand das allogene Material die häufigste Verwendung bei insgesamt 245 JKZ (52,6% von n= 466), das autologe bei 160 Knochenzysten (147 JKZ, 13 AKZ) (34,3% von n= 466), eine nicht näher differenzierte biologische Defektausfüllung bei 101 Knochenzysten (79 JKZ, 22 AKZ) (insgesamt bei 21,7% von n= 466). Des Weiteren fand eine Kombination aus autologem und allogenen Auffüllmaterial bei 41 JKZ (8,8% von n= 466) Anwendung. Bei isolierter biologischer Defektauffüllung wurden 286 Knochenzysten (270 JKZ, 16 AKZ) (61,4% von n= 466) mit der Kürettage, 23 JKZ (4,9% von n= 466) mit der Aspiration und 157 JKZ (33,7% von n= 466) mittels Aspiration und anschließender Kürettage des Zysteninhaltes vorbehandelt.

Die Auffüllung mit synthetischen Knochenersatzmaterialien erfolgte bei 106 JKZ und zwei AKZ zu 61,1% mit β -TCP (64 JKZ, 2 AKZ), zu jeweils 14,8% mit Hydroxylapatit/Calciumsulfat (H/CS) oder Calciumphosphatzement (CPZ) (je 16 JKZ) sowie zu 9,3% (10 JKZ) mit *Tissue Engineered Bone* (TEB). Eine Vorbehandlung mittels isolierter Kürettage fand bei 75 Knochenzysten (73 JKZ, 2 AKZ) statt (69,4% von n= 108). Bei den übrigen 33 JKZ wurde mit einer Aspiration und anschließender Kürettage vorbehandelt (30,6% von n= 108).

Interventionen ohne Defektauffüllung

Bei 41,4% aller Knochenzysten (485 JKZ, 8 AKZ) wurde eine Intervention ohne Auffüllmaterial durchgeführt. Eine Übersicht der Ergebnisse der Interventionen ohne Defektauffüllung ist im folgenden Balkendiagramm (Abb. 4) dargestellt.

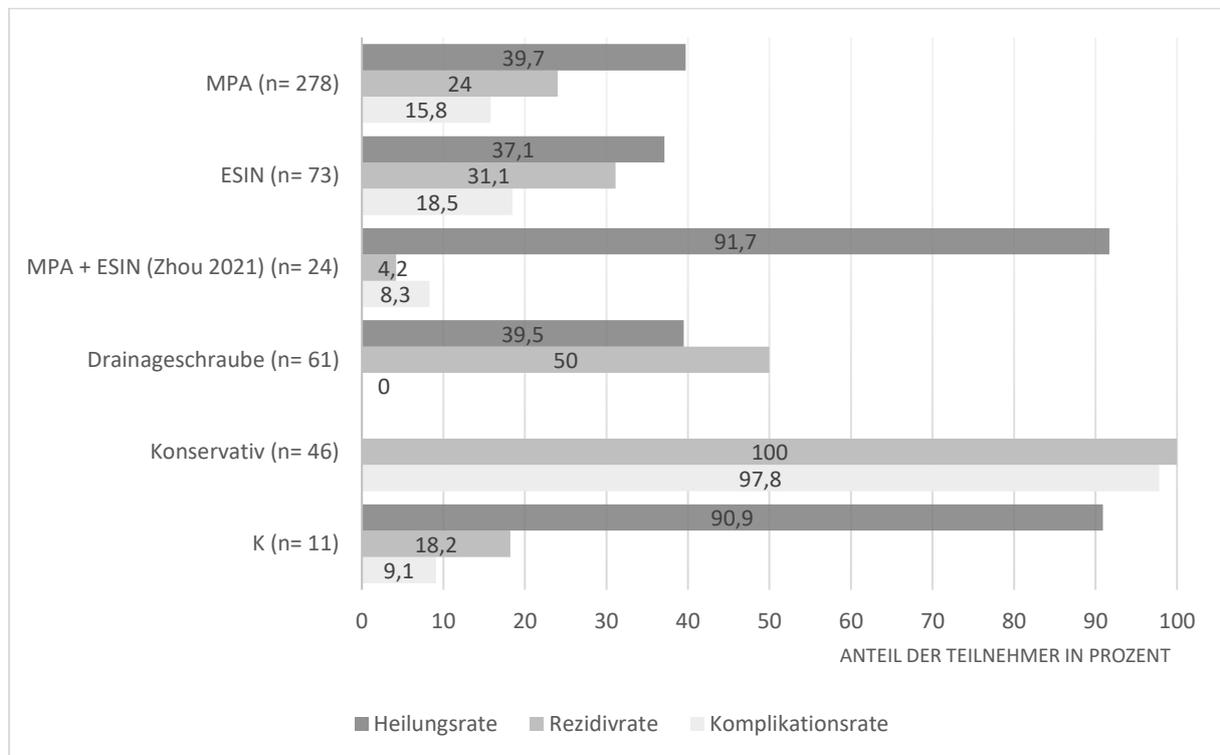


Abb. 4: Ergebnisse für Interventionen ohne Defektauffüllung

Legende: ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; K = Kürettage; MPA = Methylprednisolonacetat; n = Anzahl

Dabei wurde bei 278 JKZ (56,4%) eine Steroidinjektion, bei 73 JKZ (14,8%) eine Therapie mit dem ESIN und bei 61 JKZ (12,4%) eine Behandlung mit einer Drainageschraube durchgeführt. In einer der Studien mit 24 JKZ wurde die Steroidinjektion mit dem ESIN kombiniert (Zhou et al., 2021). Bei 46 JKZ (9,33%) wurde ein konservatives Verfahren wie eine Immobilisation des jeweiligen Knochens und bei elf Knochenzysten (3 JKZ, 8 AKZ) eine alleinige Kürettage angewendet.

3.3 Zystenlokalisierung

Lokalisation der Gesamtpopulation

In den eingeschlossenen Studien entwickelten sich 697 JKZ und fünf AKZ im Humerus, 276 JKZ und sieben AKZ am Femur und 25 JKZ und 24 AKZ an anderen langen Röhrenknochen wie der Tibia, der Fibula, der Ulna und dem Radius. Bei 149 JKZ und 9 AKZ konnte keine

Aussage über die Zystenlokalisierung gemacht werden, da entweder Angaben zu den finalen Teilnehmern fehlten (Wright et al., 2008) oder die Lokalisation für die einzelnen Knochenzysten nicht differenziert berichtet wurde (Damron et al., 2013; Di Bella et al., 2010; Flont et al., 2013) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Lokalisation der JKZ und AKZ in den eingeschlossenen Studien im Überblick

Autoren	Zyste	Intervention	N	Lokalisation (n)						
				Humerus	Femur	Tibia	Fibula	Radius	Ulna	k.A.
Damron et al.	JKZ + AKZ	β-TCP	2 AKZ							2 AKZ
		β-TCP + KMK	3 JKZ, 3 AKZ							3 JKZ, 3 AKZ
Wang et al.	JKZ	β-TCP	47	20	21	4	1	1		
		Allo-Granulat	35	14	18	3				
Wright et al.	JKZ	MPA (max. 3x)	45 (38*)							38
		Auto-KMK	45 (39*)							39
Bukva et al.	JKZ	Auto-KT	40							40
		Allo-DKM	24							24
Di Bella et al.	JKZ	MPA (3x)	143	108	31					4
		Auto-KMK + Allo-DKM	41	29	11					1
Dong et al.	JKZ	β-TCP	17	11	5		1			
		H/CS	16	9	6		1			
Erol et al.	JKZ	Allo-Würfel	21	21						
		Allo-Würfel + IN	16	16						
Flont et al.	AKZ	KT	16							
		En bloc Exzision ± Auto-KT	10							
Hagmann et al.	JKZ	K	3	1	1	1				
		KT	29	10	12	2	4	1		
		MPA	3	1			2			
		Drainageschraube	4	4						
		Konservativ	1	1						

Higuchi et al.	JKZ	HA-Drainageschraube	18	14	4		
		CPZ	16	9	4	2	1
Hou et al.	JKZ	TEB	10	6	3		1
		Allo-DKM	11	4	7		
Ibrahim et al.	AKZ	PK	8	2		3	3
		K ± KT	6	1	1	4	
Li et al.	JKZ	Auto-KM	23	16	7		
		ESIN	23	14	9		
Mavčič et al.	JKZ	Drainageschraube	39	39			
		ESIN	50	50			
		K (+ KT)	17	17			
Neer et al.	JKZ	Auto-Späne	35	70	23		
		Allo-Späne	58				
		Konservativ	(45)	41	4		
Sung et al.	JKZ	MPA	94	81	13		
		Allo-Späne	39	5	34		
		SDB	34	29	5		
Zhang et al.	JKZ	KT	32	14	18		
		KT + ESIN	30	13	17		
Zhou et al.	JKZ	MPA + ESIN	24	14	10		
		ESIN + Allo-KT	29	16	13		

Legende: AKZ = Aneurysmatische Knochenzyste; Allo = allogen; Auto = autolog; B = Bohrung; β -TCP = β -Tricalciumphosphat; CPZ = Calciumphosphatzement; DKM = demineralisierte Knochenmatrix; ESIN = elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; Granules = Knochengranulate; HA = Hydroxylapatit; H/CS = Hydroxylapatit/Calciumsulfat; IN = intramedullärer Nagel; JKZ = Juvenile Knochenzyste; K = Kürettage; k.A. = keine Angabe; KM = Knochenmark; KMK = Knochenmarkkonzentrat; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Studienpopulation; n = Anzahl; PK = Perkutane Kürettage; SDB = Steroid + Demineralisierte Knochenmatrix + Knochenmark; TEB = *Tissue Engineered Bone*; * = Anzahl der Teilnehmer für finale Analyse

Rezidivlokalisierung

Neun Studien, davon eine RCT, sechs Beobachtungsstudien zu JKZ und zwei Studien zu AKZ, haben die Lokalisation von Rezidiven erwähnt (Wang et al., 2012; Erol et al., 2017; Dong et al., 2020; Hou et al., 2016; Sung et al., 2008; Hagmann et al., 2011; Zhou et al., 2021; Flont et al., 2013; Ibrahim et al., 2012). Insgesamt trat bei der RCT ein Rezidiv bei einer JKZ im Humerus und zwei im Femur auf. In den Beobachtungsstudien waren es 17 Rezidive bei JKZ im Humerus, sieben im Femur und vier in der Fibula. Bei den AKZ entwickelten sich jeweils zwei Rezidive in der Fibula und in der Tibia und eines im Humerus (Tabelle 6).

Tabelle 6: Lokalisation der primären und rezidivierenden JKZ / AKZ in den eingeschlossenen Studien

Lokalisation	Primäre JKZ n (%)	Rezidivierende JKZ n (%*)	Primäre AKZ n (%)	Rezidivierende AKZ n (%*)
Humerus	697 (60,8)	18 (2,6)	5 (12,5)	1 (20)
Femur	276 (24,1)	9 (3,3)	7 (17,5)	0
Tibia	12 (1,0)	0	11 (27,5)	2 (18,2)
Fibula	9 (0,8)	4 (44,4)	11 (27,5)	2 (18,2)
Radius	3 (0,3)	0	2 (5,0)	0
Ulna	1 (0,1)	0	0	0
k.A.	149 (13,0)	0	9 (20,0)	0
Insgesamt	1147	31 (2,7)	45	5 (11,1)

Legende: AKZ = Aneurysmatische Knochenzyste; JKZ = Juvenile Knochenzyste; k.A. = keine Angabe; n = Anzahl; * = Anteil aller behandelten JKZ oder AKZ an diesem Knochen

Aktivitätsgrad

In der Studie von Wright et al. (2008) wurde als einzige RCT die Zystenlokalisierung als Distanz der Läsion zur Epiphysenfuge angegeben. In keiner RCT wurde die Zystenaktivität nach der Enneking-Klassifikation angegeben. Bei Wright et al. (2008) lag der durchschnittliche Abstand der Läsion zur Epiphysenfuge bei $1,2 \pm 2,1$ cm bei den Teilnehmern, die sich einer Injektion mit MPA unterzogen haben und bei $2,0 \pm 2,6$ cm bei den Teilnehmern, die mit Knochenmarkkonzentrat behandelt worden sind. In sechs Beobachtungsstudien zur JKZ (Di Bella et al., 2010; Zhou et al., 2021; Zhang et al., 2019; Erol et al., 2017; Li et al., 2016; Hou et al., 2016) und in zwei zur AKZ (Flont et al., 2013; Ibrahim et al., 2012) wurde der Aktivitätsgrad der Zyste nach der Enneking-Klassifikation angegeben. Von 287 aktiven Zysten waren 21 AKZ und 266 JKZ. Bei den 136 latenten

Zysten handelte es sich bei einer um eine AKZ, bei den übrigen 135 um eine JKZ. Bei den insgesamt 20 aggressiven Zysten waren 18 AKZ und zwei JKZ.

Eine zusammenfassende Übersicht der Zystenaktivität nach der Enneking-Klassifikation oder in Form von der Distanz der Knochenzyste zur Epiphysenfuge (Wright et al., 2008) ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Aktivitätsgrad der JKZ und AKZ in den eingeschlossenen Studien

Autoren	Verfahren	N	Zystenaktivität nach Enneking
Wright et al.	MPA	38	1,2 ± 2,1 cm*
	Auto-KMK	39	2,0 ± 2,6 cm*
Di Bella et al.	MPA	143	32/111/0
	Auto-KMK + Allo-DKM	41	8/33/0
Zhou et al.	MPA + ESIN	24	11/13/0
	ESIN + Allo-KT	29	12/17/0
Zhang et al.	KT	32	17/15/0
	KT + ESIN	30	17/13/0
Erol et al.	Allo-Würfel	21	2/18/1
	Allo-Würfel + IN	16	1/14/1
Li et al.	Auto-KM	23	15/8/0
	ESIN	23	12/11/0
Hagmann et al.	MPA	3	2/8/0 (für alle Lokalisationen)
Hou et al.	TEB	10	2/8/0
	Allo-DKM	11	6/5/0
Flont et al.	KT	16	0/9/7
	En bloc Exzision ± Auto-KT	10	1/3/6
Ibrahim et al.	PK	9	0/6/2
	K ± KT	6	0/3/3

Legende: Allo = allogene; Auto = autolog; DKM = demineralisierte Knochenmatrix; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; IN = Intramedullärer Nagel; K = Kürettage; KMK = Knochenmarkkonzentrat; KT = Knochentransplantat; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Studienpopulation; PK = Perkutane Kürettage; TEB = *Tissue Engineered Bone*; Würfel = Knochenwürfel; * = durchschnittlicher Abstand von Epiphysenfuge

Einfluss der Lokalisation auf die Zystenheilung

In den 13 Beobachtungsstudien zu JKZ wurde die Bedeutung der Zystenlokalisierung für das Forschungsvorhaben in fünf Studien erwähnt. Di Bella et al. (2010) zeigten, dass Zysten mit einer Distanz von $\leq 1,5$ cm zur Epiphysenfuge ein erhöhtes Risiko für ein Nichtansprechen auf die Behandlung hatten. Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Studie von Hagmann et al. (2011) in der aktive Zysten mit einer Distanz von < 1 cm zu der Epiphysenfuge eine größere

Rezidivrate aufgewiesen haben als latente. Neer und Kollegen (1966) berichteten, dass aktive Zysten häufiger einer Revisionsbehandlung bedurften als latente Zysten. Eine weitere Studie hat gezeigt, dass die Subgruppenanalyse eine höhere Versagensrate bei der Behandlung mit Steroiden unabhängig von der Lokalisation ergab; dieser Unterschied zeigte sich in dieser Studie als statistisch signifikant bei Läsionen im Humerus (Sung et al., 2008). In einer anderen Studie wurde verdeutlicht, dass latente JKZ und Zysten an den langen Röhrenknochen weniger zu Rezidiven neigten als aktive Zysten oder Zysten mit einer Lokalisation an kurzen Röhrenknochen (Higuchi et al., 2018). In vier Studien wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Zystenlokalisierung der verschiedenen Behandlungsgruppen gemessen (Zhang et al., 2019; Li et al. 2016; Hou et al., 2016; Dong et al., 2020). Hierbei berichte Li et al. (2016), dass die Zuordnung in die beiden Interventionsgruppen unter anderem von der Zystenlokalisierung abhing ohne weitere Details zu geben.

Die beiden Studien, die AKZ untersucht haben, haben über die Zystenlokalisierung berichtet (Flont et al., 2013; Ibrahim et al., 2012). Es lässt sich kein Rückschluss zu einem möglichen Einfluss der Lokalisation auf die Remission der Zyste ziehen. In der Arbeit von Flont et al. (2013) traten die Rezidive insbesondere bei aggressiven Zysten auf. Ibrahim et al. (2012) berichten, dass eine offene intraläsionale Exzision einen Wachstumsstillstand auslösen kann, sodass pädiatrische Teilnehmer mit offener Epiphysenfuge zunächst mit einer perkutanen Kürettage behandelt worden sind. Auf diese Weise konnte die Metaphyse zunächst geschont werden.

3.4 Zystengröße

Zwei RCTs (Wang et al., 2012; Wright et al., 2018) und vier Beobachtungsstudien haben Angaben zur Größe der JKZ an den langen Röhrenknochen gemacht (Zhang et al., 2019; Erol et al., 2017; Bukva et al., 2019; Hou et al., 2016). Die Zyste war im Durchschnitt 17,1cm³ bis 88,9cm³ groß. In der folgenden Tabelle 8 ist die Zystengröße der ausgewählten Studien angegeben.

Tabelle 8: Zystengröße der JKZ und AKZ der inkludierten Studien

Autoren	Verfahren	N	Durchschnittliche Zystengröße (cm³)
Wang et al.	β-TCP	47	23,83
	Allo-Granulat	35	23,06
Wright et al.	MPA	38	88,9 ± 69,8

	Auto-KMK	39	63 ± 58,3
Bukva et al.	Auto-KT	40	≤ 5 cm
	Allo-DKM	24	≤ 5 cm (n= 19) > 5 cm (n= 5)
Erol et al.	Allo-Würfel	16	30-180
	Allo-Würfel + IN	21	60
Hou et al.	TEB	10	28
	Allo-DKM	11	21,54
Zhang et al.	KT	32	17,1 ± 11,3
	KT + ESIN	30	18 ± 11,7

Legende: Allo = allogene; Auto = autolog; β -TCP = β -Tricalciumphosphat; DKM = Demineralisierte Knochenmatrix; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; IN = Intramedullärer Nagel; KMK = Knochenmarkkonzentrat; KT = Knochentransplantat; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Studienpopulation; TEB = *Tissue Engineered Bone*

3.5 Ergebnisse zu Heilungsgrad, Rezidiven und Komplikationen der AKZ in allen Studien

3.5.1 Allgemeiner Überblick

In einer RCT von Damron et al. (2013) wurden insgesamt zwei Interventionen an insgesamt fünf AKZ untersucht. Die Zystenheilung und die Komplikationen wurden entweder gar nicht gemessen oder für die Auswertung dieses *Systematic Reviews* unzureichend berichtet.

In zwei retrospektiven Kohortenstudien (Flont et al., 2013; Ibrahim et al., 2012) wurden insgesamt vier Interventionen an 40 AKZ durchgeführt. Dabei haben Ibrahim et al. (2012) alle Endpunkte berichtet, während in der Studie von Flont et al. (2013) der Grad der Heilung nicht gemessen wurde.

Eine Übersicht der Interventionen der drei Studien zu den AKZ ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse der Interventionen der RCTs

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Damron et al.	β -TCP		k.A.	2*	0	2*	0
Damron et al.	β -TCP + KMK		k.A.	3 + 3*	2 (66,7)		k.A.
Flont et al.	KT		k.A.	16	2 (12,5)	16	2 (12,5)
Flont et al.	En bloc Exzision ± Auto-KT		k.A.	10	0	10	1 (10,0)
Ibrahim et al.	KT	6	5 (83,3)	6	1 (16,7)	6	2 (33,3)
Ibrahim et al.	PK	8	7 (87,5)	8	2 (25,0)	8	1 (12,5)

Legende: Auto = autolog; β -TCP = β -Tricalciumphosphat; K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; KMK = Knochenmarkkonzentrat; KT = Knochentransplantat; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer; PK = Perkutane Kürettage; * für AKZ, alle anderen Angaben für JKZ

3.5.2 Interventionen mit Defektauffüllung

3.5.2.1 Biologische Knochentransplantate

Biologische Knochentransplantate nicht differenzierter Art

In zwei retrospektiven Kohortenstudien wurde die AKZ mit biologischem Auffüllmaterial undifferenzierter Art behandelt (Flont et al., 2013; Ibrahim et al., 2012). In beiden Studien wurde die AKZ vor der Auffüllung mit einer Kürettage mittels Hochgeschwindigkeitsfräsung vorbehandelt. Anschließend erfolgte bei Ibrahim et al. (2012) die Aspiration des Zysteninhaltes, bevor der Knochendefekt aufgefüllt wurde. Insgesamt wurden 22 Teilnehmer mit einer isolierten Auffüllung mit autologem oder allogenen Knochentransplantat behandelt, hiervon waren 13 männlich und 9 weiblich.

Grad der Heilung

Der Grad der Heilung wurde bei 16 AKZ nicht berichtet (Flont et al., 2013). Bei den anderen sechs AKZ aus der Studie von Ibrahim et al. (2012) heilten drei (50%) vollständig nach Neer / Cole aus, während zwei (33,3%) nur partiell (Neer / Cole Grad II) ausheilten. Dementsprechend wurde bei 83,3% von sechs AKZ eine ausreichende Heilung (Neer / Cole Grad I-II) beobachtet.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Bei Flont et al. (2013) entwickelten zwei der 16 Teilnehmer mit AKZ ein Rezidiv (12,5%) und bei Ibrahim et al. (2012) einer von sechs (16,7%). Die Rezidivraten der beiden Studien waren demnach nahezu vergleichbar.

Komplikationen

Bei Flont et al. (2013) kam es bei zwei von 16 AKZ (12,5%) zu einer Komplikation, die nicht näher bestimmt wurde. Bei Ibrahim et al. (2012) entwickelten zwei der sechs AKZ (33,3%) Komplikationen in Form einer Valgusdeformität (n= 1) und einer pathologischen Fraktur (n= 1).

Eine Übersicht der Ergebnisse zur Behandlung der AKZ mittels isolierter biologischer Auffüllung ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse der Interventionen mit biologischem Knochentransplantat undifferenzierter Art an AKZ

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Flont et al.	KT		k.A.	16	2 (12,5)	16	2 (12,5)
Ibrahim et al.	KT	6	5 (83,3)	6	1 (16,7)	6	2 (33,3)
Insgesamt	KT	6	5 (83,3)	22	3 (13,6)	22	4 (18,2)

Legende: k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

3.5.2.2 *Synthetisches Knochenersatzmaterial*

In einer Studie, einer RCT von Damron et al. (2013) wurden zwei AKZ kürettiert und anschließend nur mit β -TCP aufgefüllt. Verglichen wurde diese Intervention mit der zusätzlichen Auffüllung mit autologem Knochenmarkkonzentrat an drei AKZ und drei JKZ. Über die Geschlechtsverteilung wurde in der Studie von Damron et al. (2013) nicht berichtet.

Grad der Heilung

Diese wurde bei Damron et al. (2013) nicht gemessen.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Bei beiden AKZ traten keine Rezidive auf (Damron et al., 2013).

Komplikationen

Unter der Auffüllung mit β -TCP entwickelten sich keine Komplikationen bei den beiden AKZ (Damron et al., 2013).

3.5.2.3 *Biologisches Knochentransplantat + Synthetisches Knochenersatzmaterial*

Eine RCT hat drei AKZ und drei JKZ mit der Kürettage mit anschließender Auffüllung mit β -TCP und autologem Knochenmarkkonzentrat behandelt (Damron et al., 2013). Die Geschlechtsverteilung ist nicht angegeben worden. Sowohl der Grad der Heilung als auch die Komplikationen sind nicht (für die Auswertung ausreichend) berichtet worden.

Rezidive

Keine der drei AKZ hat ein Rezidiv entwickelt. Bei den drei weiteren JKZ kam es bei zwei zu einem Rezidiv (66,7% von n= 3 JKZ) (Damron et al., 2013).

3.5.3 Interventionen ohne Defektauffüllung

3.5.3.1 *En bloc Exzision*

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Flont et al. (2013) wurden zehn AKZ mittels En bloc Exzision therapiert. Hiervon waren fünf männlich und fünf weiblich. Anschließend wurde der Knochendefekt bei sechs Teilnehmern mit autologem Knochentransplantat aufgefüllt.

Grad der Heilung

Der Grad der Heilung wurde nicht gemessen.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Bei den zehn Teilnehmern mit En bloc Exzision kam es zu keinen Rezidiven.

Komplikationen

Einer der zehn Teilnehmer entwickelte eine Komplikation (10%). Über die Art der Komplikation ist nicht berichtet worden.

3.5.3.2 *Perkutane Kürettage*

Bei acht Teilnehmern (drei männlich / fünf weiblich) in der retrospektiven Kohortenstudie von Ibrahim et al. (2012) wurde die AKZ perkutan kürettiert und der Zysteninhalt aspiriert.

Grad der Heilung

Insgesamt heilten sieben der acht AKZ (87,5%) ausreichend nach Neer / Cole aus. Dabei waren vier AKZ (50% von n= 8) vollständig (Neer / Cole Grad I) und drei (37,5% von n= 8) partiell (Neer / Cole Grad II) geheilt.

Rezidive

Bei zwei AKZ (25%) kam es zu einem Rezidiv.

Komplikationen

Ein Teilnehmer von acht (12,5%) entwickelte eine Komplikation in Form einer Valgusdeformität.

3.6 Ergebnisse zu Heilungsgrad, Rezidiven und Komplikationen der JKZ in RCTs

3.6.1 Allgemeiner Überblick

In den drei RCTs von Damron et al. (2013), Wang et al. (2013) und Wright et al. (2008) wurden insgesamt fünf Interventionen an JKZ untersucht. Dabei wurde die Zystenheilung in zwei Interventionen einer Studie gemessen (Wright et al., (2008), während das Auftreten von Rezidiven in drei Interventionen der zwei anderen RCTs untersucht wurde (Damron et al., 2013; Wang et al., 2013). In allen RCTs wurden Angaben zum Auftreten von Komplikationen gemacht, allerdings gaben Damron et al. (2013) keine detaillierte Auskunft zu Komplikationen, so dass diese für die Auswertung nicht verwertbar waren. Ein Überblick der Ergebnisse der Interventionen an JKZ in RCTs ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Interventionen an JKZ ins RCTs

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Wright et al.	MPA	38	16 (42,1)		k.A.	38	10 (26,3)
Wright et al.	Auto-KMK	39	9 (23,1)		k.A.	39	11 (28,2)
Wang et al.	Allo-Granulat		k.A.	35	1 (2,9)	35	7 (20,0)
Wang et al.	β-TCP		k.A.	47	2 (4,3)	47	1 (2,1)
Damron et al.	β-TCP + KMK		k.A.	3 + 3*	2 (66,7)		k.A.

Legende: Allo = allogen; Auto = autolog; β-TCP = β-Tricalciumphosphat; k.A. = keine Angaben; KMK = Knochenmarkkonzentrat; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer; * für AKZ, alle anderen Angaben für JKZ

3.6.2 Interventionen mit Defektauffüllung

3.6.2.1 Biologische Knochentransplantate

Autologe Knochentransplantate

In der Studie von Wright et al. (2008) wurde die Auffüllung der JKZ mit autologem Knochenmarkkonzentrat nach einer Aspiration und Kürettage mit der Injektion von MPA verglichen. Von initial 45 Teilnehmern (30 männlich, 15 weiblich) wurden 39 für die finale Analyse nachverfolgt.

Grad der Heilung

Nach durchschnittlich 2,1-maliger Injektion von autologem Knochenmarkkonzentrat kam es zu einer Heilungsrate von 23,1%.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Die Rezidive wurden nicht gemessen.

Komplikationen

Die Komplikationsrate unter autologem Knochenmarkkonzentrat lag mit 28,2% ähnlich hoch wie in der Vergleichsgruppe. Von elf Komplikationen waren neun Frakturen und zwei Infektionen.

Allogene Knochentransplantate

In der RCT von Wang et al. (2013) wurden bei 35 Teilnehmer (20 männlich und 15 weiblich) die JKZ kürettiert, mit Wasser gespült, mit 50%iger Zinkchlorid-Lösung kauterisiert und anschließend mit allogenen Knochentransplantat in Form von allogenen Granulaten aufgefüllt. Verglichen wurde diese Intervention mit der abschließenden Auffüllung mit β -TCP.

Grad der Heilung

Der Heilungsgrad wurde nicht gemessen.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Einer von 35 Teilnehmern entwickelte ein Rezidiv im Humerus. Die Rezidivrate war mit 2,9% niedriger als in der β -TCP-Gruppe.

Komplikationen

Insgesamt kam es bei sieben der 35 Teilnehmer (20% von n= 35) zu Komplikationen, hierunter eine Infektion des Transplantats, fünf Infektionen der Wunde und einer postoperativen Fraktur. In der Vergleichsgruppe war die Komplikationsrate mit 2,1% niedriger.

3.6.2.2 Synthetische Knochenersatzmaterialien

β -TCP

Es wurde eine RCT (Wang et al., 2013) zur alleinigen Behandlung der JKZ mit Kürettage, Spülung mit Wasser, Kauterisation mit 50%iger Zinkchlorid-Lösung und anschließender β -TCP-Auffüllung eingeschlossen. Der Vergleich erfolgte mit der Kürettage und Auffüllung

der JKZ mit allogenen Granulaten. Insgesamt wurden 47 Teilnehmer mit JKZ mit Kürettage und β -TCP behandelt, darunter waren 28 männlich und 19 weiblich.

Grad der Heilung

Der Grad der Heilung wurde nicht gemessen.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Die Rezidivrate bei den behandelten JKZ war unter β -TCP höher als unter der Behandlung mittels allogemem Knochentransplantat (2,9% vs. 4,2%). Insgesamt traten zwei Rezidive auf. Beide waren im Femur lokalisiert.

Komplikationen

Laut Wang et al. (2013) entwickelte einer von 47 Teilnehmern (2,1%) eine Komplikation in Form einer Wundexsudation.

3.6.2.3 Biologische Knochentransplantate + Synthetische Knochenersatzmaterialien

Autologes Knochentransplantat + β -TCP

Eine Studie von Damron et al. (2013) behandelte jeweils drei Teilnehmer mit JKZ und drei mit AKZ mittels Kürettage und anschließender Auffüllung mit β -TCP und autologem Knochenmarkkonzentrat.

Grad der Heilung

Der Heilungsgrad wurde in dieser Studie nicht gemessen worden.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Unter Auffüllung der JKZ mit β -TCP und autologem Knochenmarkkonzentrat traten bei zwei von drei Teilnehmern mit JKZ Rezidive auf (66,7%). Die drei anderen Teilnehmer mit der AKZ entwickelten keine Rezidive.

Komplikationen

Insgesamt sind Pneumonien bei zwei Teilnehmern in der Gruppe mit β -TCP und Knochenmarkkonzentrat aufgetreten, allerdings kann aufgrund von fehlenden Daten keine Aussage über die Knochenläsionen der Teilnehmer gemacht werden (Damron et al., 2013).

3.6.3 Interventionen ohne Defektauffüllung

3.6.3.1 Steroidinjektion

Bei Wright et al. (2008) wurden 45 Teilnehmer mit einer JKZ mittels Nadelaspiration, Kürettage und anschließender Injektion von MPA behandelt. Davon waren 31 männlich und 14 weiblich. Verglichen wurde mit der Auffüllung mittels autologem Knochenmark. Aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung wurden in die abschließende Analyse nur 38 der initial 45 Teilnehmer aufgenommen. Die Geschlechtsverteilung hierzu ist unbekannt.

Grad der Heilung

Nach durchschnittlich 1,7-maliger MPA-Injektion heilten die JKZ zu 42,1% aus.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Die Rezidive wurden nicht gemessen.

Komplikationen

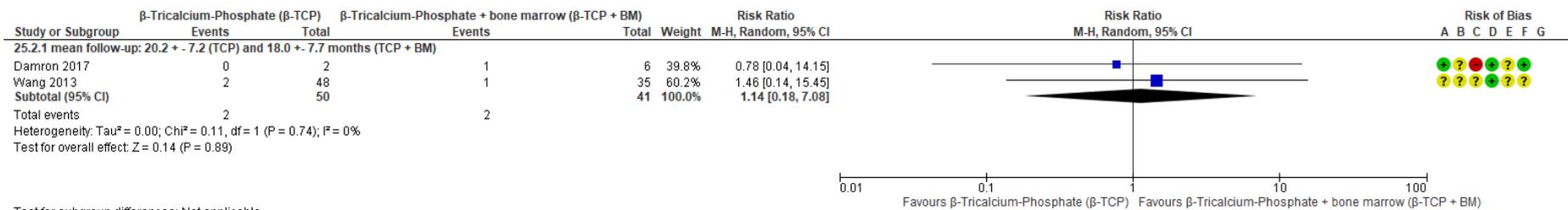
Von 38 Teilnehmern entwickelten zehn Teilnehmer eine Komplikation in Form von Frakturen (26,3%).

3.6.4 Metaanalyse

Des Weiteren konnte mit den Daten aus den Studien von Damron et al. (2013) und Wang et al. (2013) eine Metaanalyse zu den Rezidiven und Komplikationen unter der Behandlung mit β -TCP durchgeführt werden. Der *Forest-Plot* in Abbildung 5 zeigt die Metaanalyse zu Rezidiven und Abbildung 6 zu Komplikationen nach der Behandlung mit β -TCP und nach (zusätzlicher) Auffüllung mit Knochentransplantat.

Insgesamt kam es bei zwei von 50 Teilnehmern in der β -TCP-Gruppe zu Rezidiven, während in der Vergleichsgruppe zwei der 41 Teilnehmer Rezidive entwickelten. Die Populationen beider Studien sind klein. Die Konfidenzintervalle sind demnach sehr weit, sodass nur eine unpräzise Aussage über den wahren Effekt der jeweiligen Intervention in Bezug auf Rezidive gezogen werden kann. Die Breite der Raute verdeutlicht die Probleme bei der Präzision der Effektschätzung. Die statistische Heterogenität in beiden Metaanalysen beträgt $I^2 = 0$. Es zeigt sich ein nicht-signifikantes Ergebnis mit einem relativem Risiko (RR) von 1,14 (95% Konfidenzintervall (95% KI) 0,18; 7,08; P-Wert = 0,89) für die Rezidive. Bei den

Komplikationen zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil von β -TCP gegenüber der zusätzlichen Auffüllung mit Knochentransplantat. Es kam zu 82% weniger Komplikationen (RR = 0,18 95% KI 0,03; 0,92; P-Wert= 0,04). Jedoch sollte auch hier die sehr kleine Studienpopulation bedacht werden.

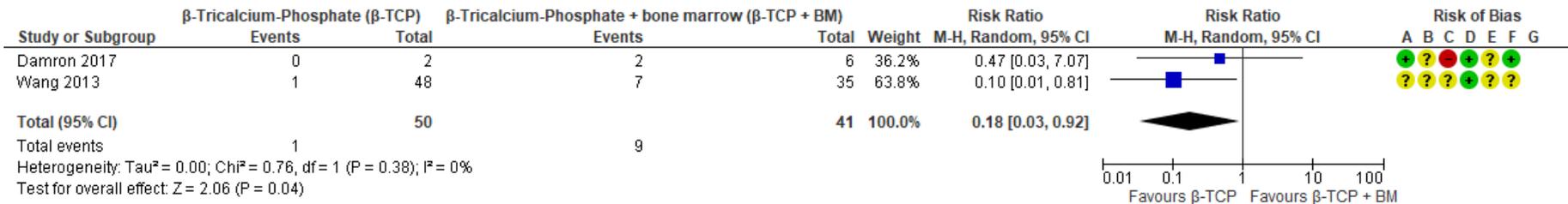


Test for subgroup differences: Not applicable

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abb. 5: Forest-Plot zur Metaanalyse zu Rezidiven nach der Behandlung mit β-TCP und nach (zusätzlicher) Auffüllung mit Knochentransplantat



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abb. 6: Forest-Plot zur Metaanalyse zu Komplikationen nach der Behandlung mit β-TCP und nach (zusätzlicher) Auffüllung mit Knochentransplantat

3.7 Ergebnisse zu Heilungsgrad, Rezidiven und Komplikationen der JKZ in Beobachtungsstudien

3.7.1 Allgemeiner Überblick

In 13 retrospektiven Beobachtungsstudien (elf Kohorten- und zwei Fall-Kontroll-Studien) wurden insgesamt 32 Interventionen an 985 JKZ untersucht. In drei Beobachtungsstudien wurde der Grad der Zystenheilung (Bukva et al., 2019; Higuchi et al., 2018; Sung et al., 2008), in vier Studien die Rezidive (Bukva et al., 2019; Mavčič et al., 2019; Neer et al., 1966; Sung et al., 2008) und in weiteren drei Studien die Komplikationen (Higuchi et al., 2018; Mavčič et al., 2019; Neer et al., 1966) nicht berichtet.

3.7.2 Interventionen mit Defektauffüllung

3.7.2.1 *Biologische Knochentransplantate*

Autologe Knochentransplantate

In zwei retrospektiven Kohortenstudien wurde die JKZ zum einen zuerst kürettiert und anschließend mit autologem Knochentransplantat nicht näher beschriebener Art (Bukva et al., 2019), zum anderen nach zusätzlicher Kauterisation mit Zinkchlorid-Lösung oder Phenol mit autologen Knochenspänen behandelt (Neer et al., 1966). In einer anderen Kohortenstudie wurde der Zysteninhalt zunächst aspiriert und anschließend die Kavität mit autologem Knochenmark aufgefüllt (Li et al., 2016). Verglichen wurde die autologe Knochentransplantation in zwei Studien (Bukva et al., 2019; Neer et al., 1966) mit der Auffüllung mit allogenen Material in Form von allogenen Knochenspänen (Neer et al., 1966) oder allogener DKM (Bukva et al., 2019). In der Studie von Li et al. (2016) erfolgte der Vergleich mit der Behandlung mit dem ESIN. Insgesamt wurden 98 Teilnehmer mit autologem Knochentransplantat therapiert, davon waren 43 männlich und 20 weiblich. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Studien dargestellt, die den Knochendefekt mit autologem Knochentransplantat aufgefüllt haben.

Tabelle 12: Ergebnisse für isolierte Interventionen der JKZ mit autologen Knochentransplantaten

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Bukva et al.	Auto-KT		k.A.		k.A.	40	3 (7,5)
Neer et al.	Auto-Späne	35	27 (77,1)		k.A.		k.A.
Li et al.	Auto-KM	23	20 (87)	23	13 (3)	23	7 (30,4)
Wright et al.	Auto-KMK	39	9 (23,1)		k.A.	39	11 (28,2)
Insgesamt	Autologes KT	97	56 (57,7)	23	13 (3)	102	21 (20,6)

Legende: Auto = autolog; k.A. = keine Angaben; KM = Knochenmark; KMK = Knochenmarkkonzentrat; KT = Knochentransplantat; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

Eine grafische Darstellung der Ergebnisse der Beobachtungsstudien, die die Defektauffüllung mit autologem Knochentransplantat untersucht haben, findet sich in Abbildung 7.

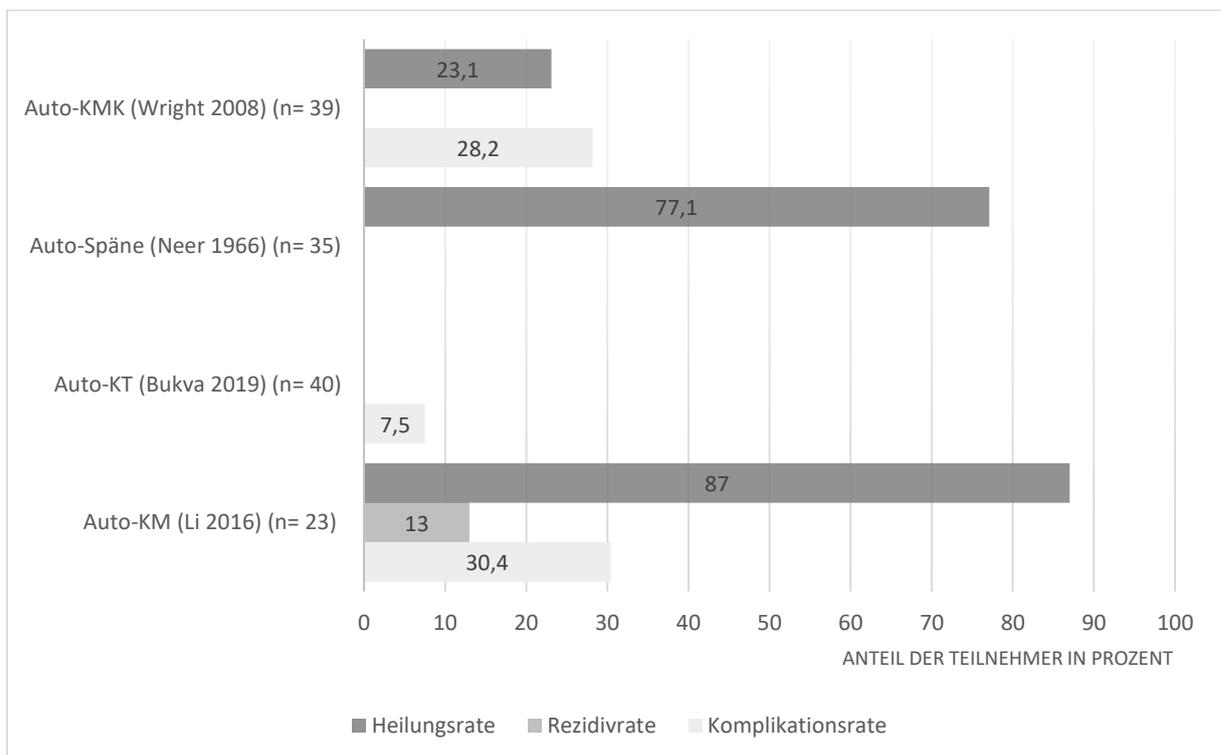


Abb. 7: Ergebnisse für autologe Knochentransplantate der JKZ

Legende: Auto = autolog; KM = Knochenmark; KMK = Knochenmarkkonzentrat; KT = Knochentransplantat; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

Grad der Heilung

Bukva et al. (2019) hat über die Zystenheilung und Rezidive nicht berichtet, sodass die Heilungsergebnisse autologer Knochen transplantation anhand von zwei Studien ausgewertet wurden. Beim Vergleich von Kürettage und Auffüllung mit autologen und allogenen

Knochenspänen zeigt die Arbeit von Neer et al. (1966), dass es bei Auffüllung mit autologen Knochenspänen häufiger zu Heilungen der JKZ kam: 60% der Knochenzysten heilten vollständig (Grad I nach Neer / Cole), 17,1% heilten partiell aus (Grad II nach Neer / Cole). Die Aspiration mit anschließender Auffüllung mittels autologem Knochenmark führte bei 87% zu einer Heilung der JKZ (Li et al., 2016). Dabei heilte die Knochenzyste zu 60,9% vollständig (Capanna Grad I) und zu 26,1% partiell (Capanna Grad II) aus.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Nach Auffüllung mit autologen Knochenspänen musste seltener eine Revisionsbehandlung durchgeführt werden als mit allogenen. In 22,9% der Fälle war eine erneute Behandlung der JKZ erforderlich (Neer et al., 1966). Allerdings berichteten die Autoren weder über die Rate noch über die Lokalisation der Rezidive. Bei der Behandlung mittels Aspiration und Implantation von autologem Knochenmark war die Rezidivrate mit 13% ähnlich niedrig wie in der Vergleichsgruppe mit der Behandlung mit dem ESIN (Li et al., 2016).

Komplikationen

Die wenigsten Komplikationen traten mit 7,5% bei der Kürettage und Auffüllung mit autologem Knochenmark auf. Über die Art der perioperativen Nebenwirkungen wurde nicht berichtet (Bukva et al., 2019). Die Aspiration mit Verwendung von autologem Knochenmark führte häufiger zu Komplikationen als der ESIN (30,4% vs. 21,7%). Unter den insgesamt sieben Komplikationen waren vier Frakturen (57,1%) und drei Wundinfekte (42,9%) (Li et al., 2016). Bei Neer et al. (1966) wurden die Komplikationen nicht gemessen.

Allogene Knochenmarkstransplantate

In fünf retrospektiven Kohortenstudien (Bukva et al., 2019; Erol et al., 2017; Hou et al., 2016; Neer et al., 1966; Sung et al., 2008) wurde die JKZ kürettiert und im Anschluss mit allogenen Knochenmarkstransplantat aufgefüllt. In zwei dieser fünf Studien wurde allogenes DKM verwendet (Bukva et al., 2019; Hou et al., 2016; Neer et al., 1966), in weiteren zwei wurden allogene Knochenspäne (Neer et al., 1966; Sung et al., 2008) und in einer überwiegend allogene Knochenmarkstransplantate und in Einzelfällen allogenes kortikosteroide-spongiöses Stütztransplantat sowie strukturelles allogenes Fibulatransplantat angewandt (Erol et al., 2017).

Bei Bukva et al. (2019) wurde dabei vorher nur kürettiert, während bei Hou et al. (2016) zusätzlich eine Kauterisation mit einem Elektroskalpell und Ethanol durchgeführt wurde,

bevor bei beiden mit DKM aufgefüllt wurde. Bei Neer et al. (1966) erfolgte nach Kürettage die Kauterisation mit Zinkchlorid-Lösung oder Phenol. Bei Sung et al. (2008) wurde neben der Kürettage die Aspiration des Zysteninhaltes durchgeführt und bei Erol et al. (2017) erfolgte nach der Kürettage eine Hochgeschwindigkeitsfräsung mit anschließender Kauterisation und Spülung.

In zwei der fünf Studien erfolgte der Vergleich mit autologem Knochentransplantat (Bukva et al., 2019; Neer et al., 1966), in jeweils einer Studie entweder mit der Steroidinjektion (Sung et al., 2008), synthetischem Knochenersatzmaterial (Hou et al., 2016) oder der Osteosynthese mit dem intramedullären Nagel (IN) (Erol et al., 2017). Insgesamt wurden 153 Teilnehmer mit der Kürettage in Verbindung mit allogener Knochentransplantation behandelt. Davon waren 70 männlich und 25 weiblich. Die Ergebnisse der Studien, die sich mit der Defektauffüllung mit allogenen Knochentransplantat beschäftigt haben, sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse für isolierte Interventionen der JKZ mit allogenen Knochentransplantaten

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Neer et al.	Allo-Späne	58	40 (69,0)		k.A.		k.A.
Sung et al.	Allo-Späne		k.A.		k.A.	39	3 (7,7)
Erol et al.	Allo-Würfel	21	20 (95,2)	21	1 (4,8)	21	4 (19,1)
Hou et al.	Allo-DKM	11	10 (90,9)	11	1 (9,1)	11	4 (16,4)
Bukva et al.	Allo-DKM		k.A.		k.A.	24	6 (25,0)
Wang et al.	Allo-Granulat		k.A.	35	1 (2,9)	35	11 (31,4)
Insgesamt	Allogenes KT	90	70 (77,8)	67	3 (4,5)	130	28 (21,5)

Legende: Allo = allogen; DKM = Demineralisierte Knochenmatrix; k.A. = keine Angaben; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

Abbildung 8 präsentiert die Ergebnisse aller Studien, die eine isolierte Defektauffüllung mit allogenen Knochentransplantat untersucht haben in Form von Balkendiagrammen.

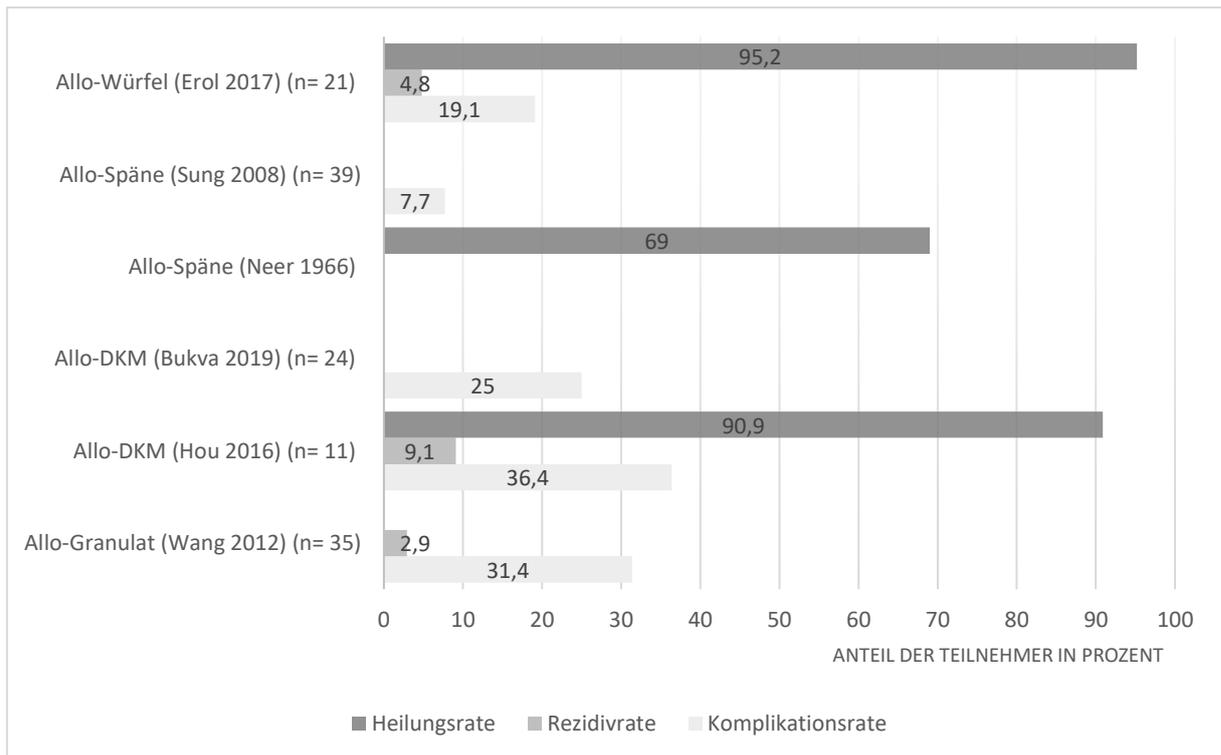


Abb. 8: Ergebnisse für allogene Knochentransplantate der JKZ

Legende: Allo = allogen; DKM = Demineralisierte Knochenmatrix; k.A. = keine Angaben; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

Grad der Heilung

In der Arbeit von Neer (1966) führte die Kürettage mit Kauterisation und Auffüllung mit allogenen Knochenspänen bei 48,3% zu vollständigen und bei 20,7% zu partiellen Heilungen nach Neer / Cole. Bei Erol et al. (2017) führte die Kürettage mit Hochgeschwindigkeitsfräsung, Kauterisation, Spülung und Auffüllung mit allogenen Knochenwürfeln bei insgesamt 95,2% zur Heilung (76,2% vollständig und 19,1% partiell nach Capanna). Insgesamt kam es bei der Kürettage mit elektrischer und alkoholischer Kauterisation und Auffüllung mit allogenen Knochentransplantaten und DKM bei 91% der elf Teilnehmer zur Heilung (Hou et al., 2016). Darunter heilten 63,6% vollständig und 27,3% partiell aus. Sung et al. (2008) haben die Heilung der Knochenzysten und das Auftreten von Rezidiven nicht gemessen.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Bei der Behandlung mit spongiösen allogenen Knochenwürfeln war die Rate von Rezidiv im Humerus ebenfalls höher als bei Teilnehmern, die mit der intramedullärer Nagelosteosynthese behandelt wurden (4,8% vs. 0%) (Erol et al., 2017). Neer et al. (1966) haben gezeigt, dass eine Kürettage und Auffüllung mit allogenen Knochenspänen häufiger

eine Revisionsbehandlung erforderte als Behandlungen mit autologen Knochenspänen (31% vs. 22,9%). Allerdings wurden zur Rezidivrate keine Angabe gemacht. Unter Auffüllung mit DKM und allogenen Knochentransplantat war die Rezidivrate vergleichbar mit der Auffüllung mit *Tissue Engineered Bone* (TEB) (0,9% vs. 1%). Ein Rezidiv entwickelte sich im Humerus (Hou et al., 2016).

Komplikationen

Bei Sung et al. (2008) wurden unter der Behandlung mittels Aspiration, Kürettage und Auffüllung mit allogenen Knochenspänen bei drei von 39 betroffenen Teilnehmern (7,7%) Komplikationen in Form von Knochendeformitäten beobachtet. Bei Erol et al. (2017) entwickelten vier von 21 Teilnehmern eine Komplikation (19,1%) bei Auffüllung mit spongiösen allogenen Knochenwürfeln. Es traten zwei Fehlstellungen bei der Heilung des Humerus (*Malunion*), eine kutane Entzündung und eine Fraktur auf. In Neer et al. (1966) wurden keine Komplikationen beschrieben.

Autologe und allogene Knochentransplantate

Bei den beiden Studien von Di Bella et al. (2010) und Sung et al. (2008) wurde zunächst der Zysteninhalt der JKZ aspiriert und im Anschluss bei Di Bella et al. (2010) zusätzlich kürettiert und bei Sung et al. (2008) zusätzlich mit Natriumchlorid gespült, bevor mit allogenen DKM und autologen Knochenmarkkonzentrat behandelt wurde. Inkludiert wurden insgesamt 75 Teilnehmer mit JKZ, davon 53 männlich und 22 weiblich. Eine Darstellung der Ergebnisse der beiden Beobachtungsstudien in tabellarischer und grafischer Form findet sich in Tabelle 14 und Abbildung 9.

Tabelle 14: Ergebnisse für Interventionen der JKZ mit allogenen + autologen Knochentransplantaten

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Di Bella et al.	Auto-KMK + Allo-DKM	41	29 (70,7)	41	5 (12,2)	41	5 (12,2)
Sung et al.	SDB		k.A.		k.A.	34	1 (3)
Insgesamt	Autolog + Allogen	41	29 (70,7)	41	5 (12,2)	75	6 (8)

Legende: Allo = allogene; Auto = autolog; DKM = Demineralisierte Knochenmatrix; KMK = Knochenmarkkonzentrat; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer; SDB = Steroid + Demineralisierte Knochenmatrix + Knochenmark

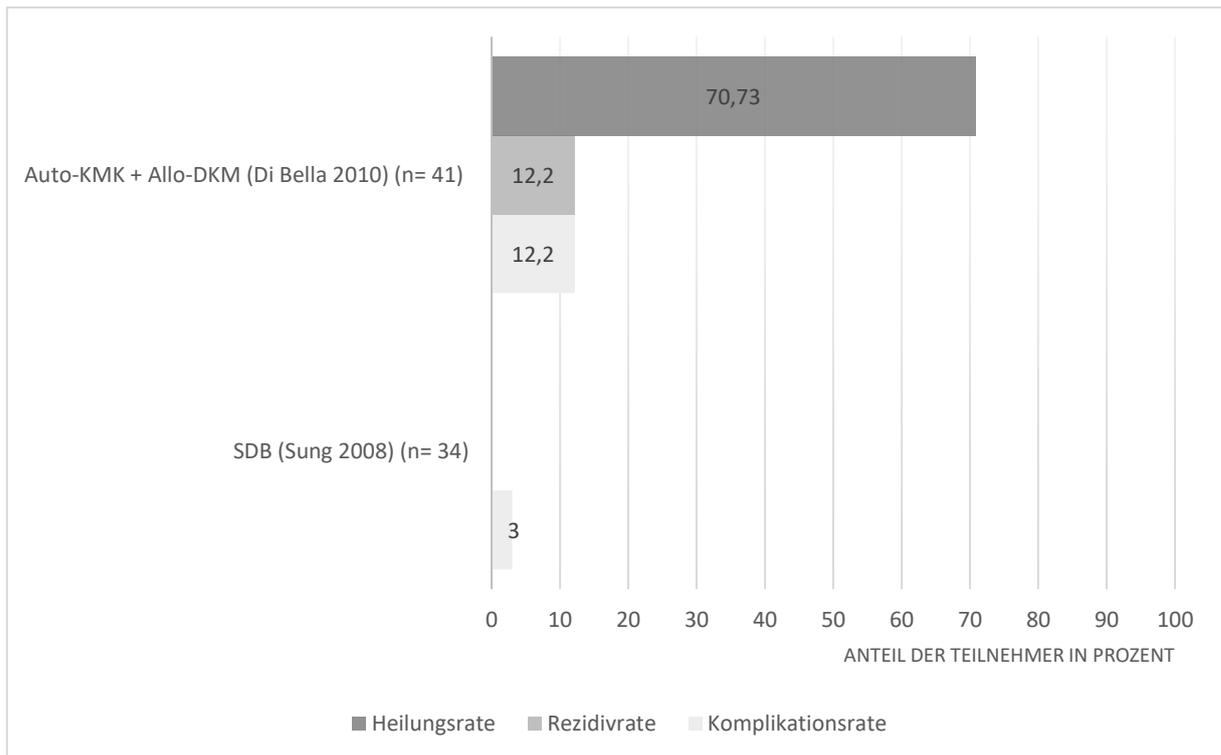


Abb. 9: Ergebnisse für Interventionen mit autologen und allogenen Knochentransplantate der JKZ

Legende: Allo = allogene; Auto = autolog; DKM = Demineralisierte Knochenmatrix; KMK = Knochenmarkkonzentrat; n = Anzahl betroffener Teilnehmer; SDB = Steroid + Demineralisierte Knochenmatrix + Knochenmark

Grad der Heilung

Die Zystenheilungen und -rezidive wurden in der Studie von Sung et al. (2008) nicht gemessen. Die Auffüllung mit DKM führte in insgesamt 70,7% zur Heilung darunter mit 19,5% zur vollständigen und 51,2% zur partiellen Heilung nach Neer / Cole (Di Bella et al., 2010).

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Bei (Di Bella et al., 2010) war die Rezidivrate mit 12,2% bei der Behandlung mit Aspiration und Auffüllung mit DKM und allogenen Knochenmarkkonzentrat niedriger als bei der Behandlung mit Steroidinjektionen (23,1%).

Komplikationen

Bei der Kombination von autologem Knochenmark mit allogenen DKM und MPA trat bei einem von 34 Teilnehmern eine Knochendeformität auf (Sung et al., 2008). Die Auffüllung mit DKM führte bei fünf der 41 Teilnehmer (12,2%) zu Frakturen (Di Bella et al., 2010).

Biologische Knochentransplantate undifferenzierter Art

In zwei Kohorten- und einer Fall-Kontroll-Studie wurde mit autologem und/ oder allogenen Knochentransplantat nach vorausgegangener Kürettage behandelt. Die Ergebnisse dieser Studien wurden für autologes und allogenes Knochentransplantat nicht differenziert berichtet (Flont et al., 2013; Hagmann et al., 2011; Mavčič et al., 2019; Zhang et al., 2019). Bei Zhang et al. (2019) erfolgte neben der Kürettage noch die Aspiration und Spülung der Kavität mit Natriumchlorid und Ethanol. Insgesamt wurden 78 mit autologem und/ oder allogenen Transplantat behandelt, davon waren 51 männlich und 27 weiblich. In Tabelle 15 und Abbildung 10 sind diese Beobachtungsstudien und ihre Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse für Interventionen der JKZ mit undifferenzierten Knochentransplantaten

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Hagmann et al.	KT		k.A.	29	12 (41,4)	29	0
Mavčič et al.	K (+ KT)	17	4 (24,0)		k.A.		k.A.
Zhang et al.	KT	32	22 (68,8)	32	10 (31,3)	32	5 (15,6)
Insgesamt	KT	49	26 (53,1)	61	24 (39,3)	61	7 (11,5)

Legende: K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

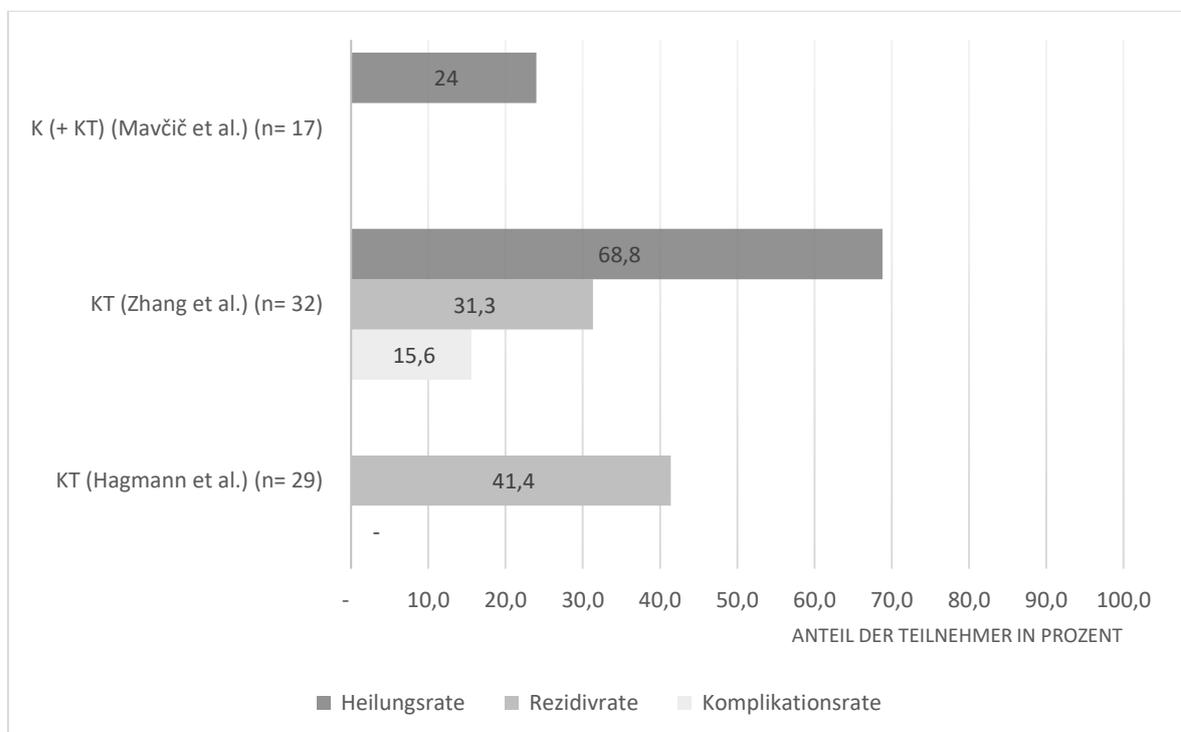


Abb. 10: Ergebnisse für Interventionen der JKZ mit undifferenzierten Knochentransplantaten

Legende: K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

Grad der Heilung

Bei Hagmann et al. (2011) führte die Kürettage mit Knochentransplantation bei 30 von insgesamt 35 Teilnehmern (85,7%) zu einer vollständigen Heilung der Zyste nach Neer / Cole. In dieser Interventionsgruppe wurden 35 Teilnehmer behandelt, allerdings sind auch Lokalisationen außerhalb der langen Röhrenknochen miteingeschlossen. Eine Differenzierung der Ergebnisse ist leider wegen der wenigen Daten nicht möglich gewesen. Bei der Schraubenosteosynthese mit der Dekompressionsschraube heilten drei von vier Zysten vollständig aus (75%), während eine persistente Zyste nicht heilte (25%) (Grad III nach Neer / Cole) (Hagmann et al., 2011). Die Drainageschraube erzielte eine Heilungsrate von 36%, die Kürettage mit Defektauffüllung mit nicht näher differenziertem Knochentransplantat von 24% (Mavčič et al., 2019). Bei Zhang et al. (2019) heilten unter der Behandlung mittels allogenen Knochentransplantat 68,8% der Zysten aus, davon 31,3% vollständig und 37,5% partiell nach Capanna. Im Vergleich dazu heilten bei zusätzlicher Osteosynthese mit dem ESIN 90% der JKZ aus (27 von 30 JKZ), davon 56,7% vollständig und 33,3% partiell nach Capanna (Zhang et al., 2019).

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Bei Mavčič et al. (2019) wurden keine prozentualen Angaben beim Auftreten von Rezidiven und Komplikationen gemacht. Wurde die Kürettage mit Knochentransplantation ohne den ESIN durchgeführt, resultierte dies in einer fast dreifach höheren Rezidivrate als mit dem ESIN (31,3% von n= 32 vs. 10% von n= 30) (Zhang et al., 2019). In der Studie von (Hagmann et al., 2011) führte die Kürettage mit Knochentransplantation bei zwölf von 29 Teilnehmern zu einem Rezidiv (41,5%). Die meisten entwickelten sich im Humerus (n= 6), gefolgt von Tibia und Fibula (jeweils n= 3). Damit war die Rezidivrate niedriger als bei der Behandlung mit MPA-Injektionen (66,7% von n= 3) und der Behandlung mit der Dekompressionsschraube (50% von n= 4).

Komplikationen

Bei Zhang et al. (2019) entwickelten 15,6% der Teilnehmer Komplikationen in Form von Frakturen (fünf von 32). Hagmann et al. (2011) berichten von Komplikationen, die im Rahmen des Protokolls dieses *Systematic Reviews* nicht als Komplikationen definiert worden sind. In der Arbeit von Mavčič et al. (2019) wurden hierzu keine prozentualen Angaben gemacht.

3.7.2.2 *Biologische Knochentransplantate + Nagelosteosynthese*

Drei Kohortenstudien haben die Nagelosteosynthese mit Knochentransplantat der JKZ mit dem IN (Erol et al., 2017) oder dem ESIN (Zhang et al., 2019; Zhou et al., 2021) untersucht. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 16 abgebildet.

Im Hinblick auf das verwendete Auffüllmaterial, wurde in zwei Studien allogenes (Erol et al., 2017; Zhou et al., 2021) und in einer allogenes und autologes Knochentransplantat verwendet (Zhang et al., 2019), die Ergebnisse wurden allerdings nicht differenziert berichtet. Bei Erol et al. (2017) wurde die Kavität zunächst kürettiert, anschließend mit einem Hochgeschwindigkeitsfräser und Kauterisation behandelt und abschließend gespült, bevor aufgefüllt wurde. Bei Zhang et al. (2019) und Zhou et al. (2021) erfolgte eine Aspiration mit anschließender Kürettage und Spülung mit Ethanol.

Verglichen wurde die Kürettage und Auffüllung mit Knochentransplantat mit anschließender Osteosynthese in beiden Studien mit der Behandlung ohne Osteosynthese (Erol et al., 2017; Zhang et al., 2019). In der dritten Arbeit erfolgte der Vergleich mit dem gleichen Therapieschema, nur dass MPA statt allogenen Knochentransplantat in die Knochenzyste injiziert wurde (Zhou et al., 2021). Insgesamt wurden 75 Teilnehmer mit JKZ mit der additiven Nagelosteosynthese behandelt. Hierunter waren 53 männlich und 22 weiblich.

Tabelle 16: Ergebnisse für Interventionen der JKZ mit biologischem Knochentransplantat + Nagelosteosynthese

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikatio n n (%)
Zhang et al.	KT + ESIN	30	27 (87,0)	30	3 (13,0)	30	1 (30,4)
Erol et al.	Allo-Würfel + IN	16	16 (100)	16	0	16	4 (25,0)
Zhou et al.	Allo-KT + ESIN	29	23 (79,3)	29	3 (10,3)	29	3 (10,3)
Insgesamt	KT + Nagel-OS	75	66 (88,0)	75	6 (8,0)	75	8 (10,7)

Legende: Allo = allogenes; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; IN = Intramedullärer Nagel; KT = Knochentransplantat; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer; Nagel-OS = Nagelosteosynthese

Eine grafische Übersicht der Ergebnisse der Studien zu allen Interventionen mit biologischem Knochentransplantat als Kombinationstherapie zu anderen Interventionen ist in Abbildung 11 dargestellt.

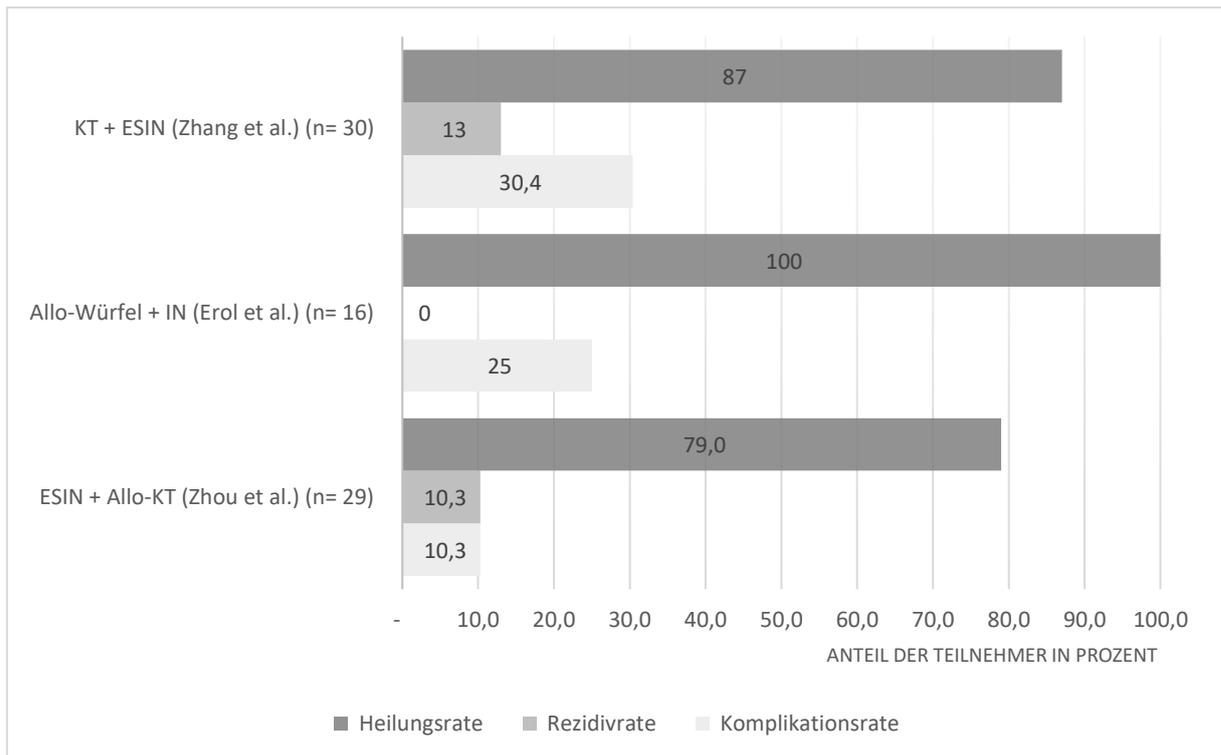


Abb. 11: Ergebnisse für Interventionen der JKZ mit biologischem Knochentransplantat + Nagelosteosynthese

Legende: Allo = allogenes; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; IN = Intramedullärer Nagel; KT = Knochentransplantat; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

Grad der Heilung

Erol et al. (2017) berichten von einer Heilungsrate von 100% unter Verwendung des IN, darunter 94% mit einer vollständigen Heilung nach Capanna Grad I und 6% mit einer partiellen Heilung nach Capanna Grad II. In der Arbeit von Zhang et al. (2019) kam es mit dem ESIN bei 90% der behandelten Zysten zu einer Heilung der JKZ dabei in 56,7% zu einer vollständigen Heilungen (Capanna Grad I) und in 33,3% zu einer partiellen Heilungen (Capanna Grad II). Die Steroidinjektion führte im Vergleich zum allogenen Knochentransplantat als Kombinationsintervention der Osteosynthese mit dem ESIN zu besseren Heilungsergebnissen (Capanna Grad I+II) (91,7% vs. 79,3%) (Zhou et al., 2021). Allerdings kam es unter Verwendung von autologem Knochentransplantat zu einer ähnlichen Heilungsrate nach Capanna I wie unter Steroidinjektion (37,9% vs. 33,3%) (Zhou et al., 2021).

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass eine Behandlung mit dem IN oder dem ESIN seltener zu Rezidiven geführt hat als eine alternative Therapie. Bei Erol et al. (2017) traten beim

intramedullären Verfahren kein Rezidiv auf. In der Studie von (Zhang et al., 2019) betrug die Rezidivrate 10% im Vergleich zu 31,3% wenn auf den ESIN verzichtet wurde. Über die Lokalisation der Rezidive wurde bei (Zhang et al., 2019) nicht berichtet.

Bei der zusätzlichen Injektion von MPA zeigte sich eine geringere Rezidivrate als bei der Verwendung von allogenen Knochentransplantat (4,2% vs. 10,3%). Dabei entwickelte sich ein Rezidiv im Femur, während bei der Auffüllung mit allogenen Knochentransplantat ein Rezidiv im Femur und eines im Humerus auftrat (Zhou et al., 2021).

Komplikationen

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit dem ESIN und IN prozentual zu weniger ossären Komplikationen in Form von Frakturen, aber häufiger zu nicht-ossären Komplikationen in Form von Hautinfektionen führte als eine Behandlung ohne ESIN oder IN (Zhang et al., 2019; Erol et al., 2017; Zhou et al., 2021). Unter Verwendung von Knochentransplantat und intramedullären Verfahren mit dem IN und dem ESIN trat keine Fraktur auf (Erol et al., 2017; Zhang et al., 2019). Erol et al. (2017) berichten von Komplikationen bei vier von 16 Teilnehmern (25%), davon zwei Infektionen, eine Nagellockerung und eine Ausheilung der Fraktur in Fehlstellung (*Malunion*). Die niedrigste Komplikationsrate trat in der Studie von Zhang et al. (2019) mit 3,3% auf, in der einer von 30 Teilnehmern einen Wundinfekt entwickelte. Im Vergleich zur Steroidinjektion und Nagelosteosynthese traten bei der Auffüllung mit allogenen Knochentransplantat bei drei von 29 Teilnehmern Infektionen (10,3%) auf (Zhou et al., 2021).

3.7.2.3 Synthetische Knochenersatzmaterialien

Insgesamt haben sich fünf Studien (Damron et al., 2013; Dong et al., 2020; Higuchi et al., 2018; Hou et al., 2016; Wang et al., 2013), darunter zwei RCTs (Damron et al., 2013; Wang et al., 2013) mit der Defektauffüllung mit synthetischem Knochenersatzmaterial beschäftigt. Dabei wurde die Knochenzyste in vier Studien mit Kürettage (Damron et al., 2013; Higuchi et al., 2018; Hou et al., 2016; Wang et al., 2013) und in einer mit zusätzlicher Aspiration und Spülung mit Wasserstoffperoxid und Natriumchlorid vorbehandelt (Dong et al., 2020). Wang et al. (2013) führten nach der Kürettage eine Spülung der Kavität mit Wasser und eine anschließende Kauterisation mit Zinkchlorid durch, bei Hou et al. (2016) erfolgte die Kauterisation mit Ethanol und einem Elektroskalpell, bevor die Kavität aufgefüllt wurde.

Higuchi et al. (2018) führten nach der Kürettage eine Mehrfachbohrung mit Platzierung von K-Drähten durch und füllte anschließend den Defekt auf.

Von insgesamt 43 Teilnehmern, die im Hinblick auf die Zystenheilung untersucht worden sind, waren bei 35 Teilnehmern die Knochenzysten geheilt (vollständig + partiell), acht von 106 Teilnehmern entwickelten ein Rezidiv und neun von 90 eine Komplikation. In der folgenden Tabelle 17 sind die einzelnen Interventionen der Studien einschließlich der Ergebnisse aufgelistet.

Tabelle 17: Ergebnisse für isolierte Interventionen der JKZ mit synthetischen Knochenersatzmaterialien

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Higuchi et al.	CPZ		k.A.	16	1 (6,3)		k.A.
Hou et al.	TEB	10	9 (90,0)	10	1 (10,0)	10	0
Dong et al.	H/CS	16	13 (81,3)	16	1 (6,3)	16	2 (12,5)
Dong et al.	β -TCP	17	13 (76,5)	17	3 (17,7)	17	6 (35,3)
Wang et al.	β -TCP		k.A.	47	2 (4,3)	47	1 (2,1)
Damron et al.	β -TCP		k.A.	2*	0	2*	0
Insgesamt	Synthetisch	43	35 (81,4)	122¹	16 (13,1)	90¹	9 (10,0)

Legende: β -TCP = β -Tricalciumphosphat; CPZ = Calciumphosphatzement; H/CS = Hydroxylapatit/Calciumsulfat; k.A. = keine Angaben; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer; TEB = *Tissue Engineered Bone*; *AKZ = ohne Auswertung beim Gesamtergebnis; 1 = exklusive AKZ (n= 2)

Die Ergebnisse der Interventionen mit Auffüllung mit synthetischem Knochenersatzmaterial sind als Balkendiagramm in der folgenden Abbildung 13 dargestellt.

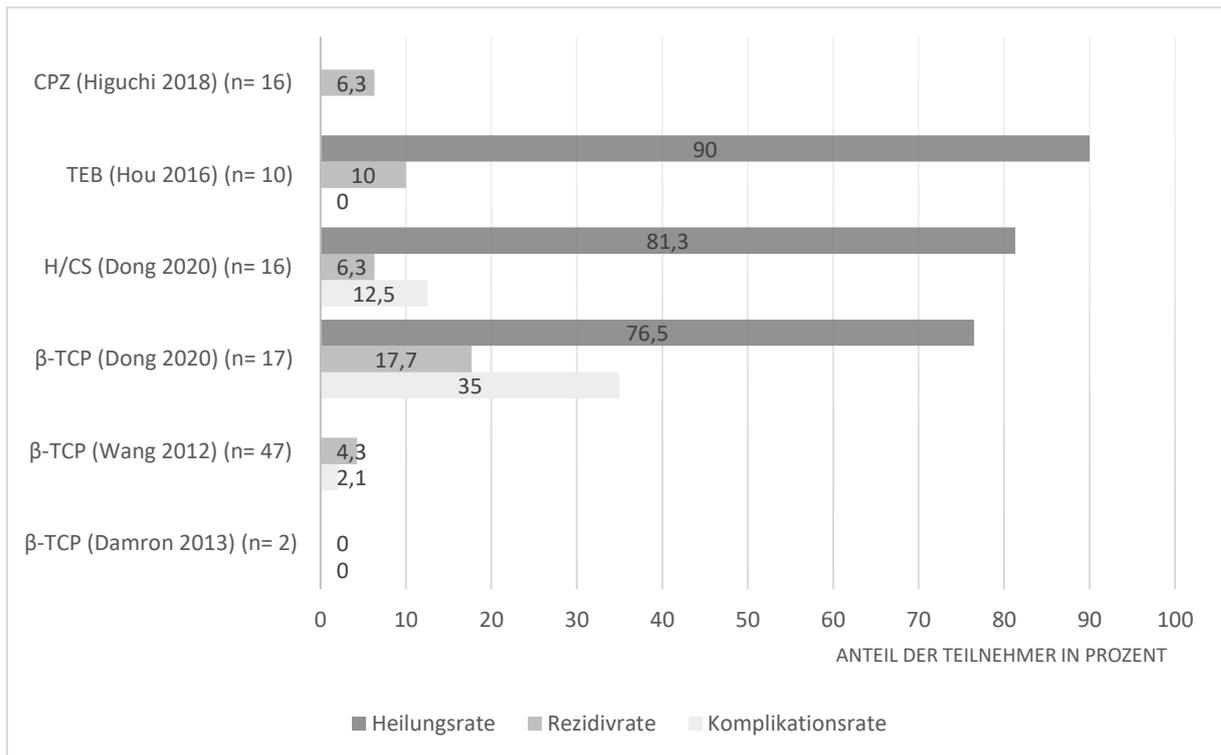


Abb. 13: Ergebnisse für isolierte Interventionen der JKZ mit synthetischen Knochenersatzmaterialien

Legende: β-TCP = β-Tricalciumphosphat; CPZ = Calciumphosphatzement; H/CS = Hydroxylapatit/Calciumsulfat; n = Anzahl betroffener Teilnehmer; TEB = *Tissue Engineered Bone*

Calciumphosphatzement (CPZ)

Eine Fall-Kontroll-Studie von Higuchi et al. (2018) untersuchte die Kürettage mit anschließender Defektauffüllung mit CPZ. Insgesamt wurden 16 Teilnehmer behandelt ohne Angaben zur Geschlechtsverteilung.

Grad der Heilung

Bei Higuchi et al. (2018) wurde der Grad der Heilung nicht gemessen.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

In der Studie von Higuchi et al. (2018) entwickelten sich bei der Kürettage mit Auffüllung mit CPZ weniger Rezidive als bei der Kürettage mit Mehrfachbohrung und Insertion einer Drainageschraube aus Hydroxylapatit (6,3% vs. 50%). Es wurde nicht berichtet, welche Knochen von einem Rezidiv betroffen waren.

Komplikationen

Higuchi et al. (2018) haben den Endpunkt Komplikationen berichtet.

β-TCP

In einer Kohortenstudie wurde die JKZ nach Aspiration mit β-TCP behandelt und mit Hydroxylapatit und Calciumsulfat (H/CS) verglichen (Dong et al., 2020). Insgesamt gab es 17 Teilnehmer mit einer JKZ, die mit einem calciumphosphathaltigen Knochenersatzmaterial behandelt worden sind. Davon waren 10 männlich und 7 weiblich.

Grad der Heilung

Bei Verwendung von H/CS heilten 81,3% der JKZ aus, davon zu 68,8% vollständig und zu 12,5% partiell nach Neer / Cole (Dong et al., 2020). Bei Behandlung mit β-TCP waren es insgesamt 76,5% Ausheilungen, zu 58,8% vollständig und zu 17,7% partiell.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Nur ein Rezidiv im Humerus trat unter der Behandlung mit Aspiration und anschließender Verwendung von H/CS auf. Die Rezidivrate war mit 6,3% dreimal niedriger als die von β-TCP mit 17,7%. Bei der Auffüllung mit β-TCP traten zwei Rezidive im Humerus und eines im Femur auftraten (Dong et al., 2020).

Komplikationen

Die Aspiration mit Auffüllung führte zu weniger Komplikationen als die Vergleichstherapie. Bei Dong et al. (2020) traten bei der Behandlung mit H/CS weniger Komplikationen auf als unter der Behandlung mit β-TCP (12,5% vs. 35,3%). Über die Art aller Komplikationen ist nicht ausreichend berichtet worden. Einer der sechs Teilnehmer mit Komplikation entwickelte eine Refraktur am Femur und zwei eine Infektion.

Hydroxylapatit

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Dong et al. (2020) wurde die JKZ mit einem Knochenersatzmaterial aus H/CS behandelt, nachdem eine Aspiration, Kürettage und Spülung mit Wasserstoffperoxid und Natriumchlorid durchgeführt wurde. Es wurden insgesamt 16 Teilnehmer mit H/CS behandelt, davon 14 männliche und zwei weibliche Teilnehmer.

Grad der Heilung

Bei Auffüllung mit H/CS heilten 81,3% der JKZ aus, davon zu 68,8% vollständig und zu 12,5% partiell nach Neer / Cole.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Einer von 16 Teilnehmern entwickelte bei der Auffüllung mit H/CS ein Rezidiv (6,3%), während bei der mit β -TCP drei von 17 (17,6%) Teilnehmern ein Rezidiv entwickelten.

Komplikationen

Es traten bei der Therapie mit H/CS mit einer Rate von 12,5% weniger Komplikationen auf als unter der Auffüllung mit β -TCP mit einer Rate von 35,3%. Über die Art der Komplikationen ist nicht ausreichend berichtet worden. Von den zwei der 16 Teilnehmer mit Komplikationen unter H/CS entwickelte ein Teilnehmer eine Refraktur am Humerus. Diese ging von einer persistenten Zyste aus, die wiederholt mit Aspiration behandelt werden musste (Dong et al., 2020).

TEB

In der Kohortenstudie von Hou et al. (2016) wurde die JKZ von zehn Teilnehmern kürettiert, mittels Ethanol und eines Elektroskalpells kauterisiert und mit TEB aufgefüllt. Verglichen wurde mit der Auffüllung mit allogener DKM. Von den zehn Teilnehmern waren acht männlich und zwei weiblich.

Grad der Heilung

Die Auffüllung mit TEB führte bei 90% der Teilnehmer zur Heilung, davon bei 80% zur vollständigen Heilung und bei 10% zur Heilung mit Restdefekt ohne Angabe einer Klassifikation (Hou et al., 2016).

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

In der Studie von Hou et al. (2016) war die Rezidivrate in der TEB-Gruppe mit 10% etwas höher als in der Gruppe der Kürettage mit Defektauffüllung (9,1%). Hier entwickelte sich ein Rezidiv im Humerus.

Komplikationen

Bei Auffüllung mit TEB kam es zu keinen Komplikationen (Hou et al., 2016).

3.7.3 Interventionen ohne Defektauffüllung

3.7.3.1 Kürettage

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde eine isolierte Kürettage an drei JKZ durchgeführt (zwei männlich / eine weiblich).

Grad der Heilung

Bei Hagmann et al. (2011) heilten drei der drei JKZ durch die Kürettage vollständig nach Neer / Cole mit Grad I aus.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Bei der Kürettage der JKZ trat kein Rezidiv auf (Hagmann et al., 2011).

Komplikationen

Unter Kürettage zeigten sich keine Komplikationen (Hagmann et al., 2011).

3.7.3.2 Steroidinjektion

In drei der 15 Beobachtungsstudien wurde die JKZ über eine isolierte Injektion von Steroiden in Form von MPA behandelt (Di Bella et al., 2010; Hagmann et al., 2011; Mavčič et al., 2019; Sung et al., 2008).

Bei Di Bella et al. (2010) wurde die Kavität mit Natriumchlorid über Hochdrucklavage gespült und 80 mg MPA in drei Sitzungen innerhalb von sechs Monaten injiziert. Bei Sung et al. (2008) erfolgte nach Aspiration ebenfalls die Spülung mit Natriumchlorid und die anschließende perkutane MPA-Injektion. Eine Aspiration wurde ebenfalls bei Hagmann et al. (2011) durchgeführt, nachdem K-Drähte in die Kavität inseriert worden sind. Die Ergebnisse dieser drei Studien sind in Tabelle 19 und Abbildung 18 dargestellt.

In allen Studien erfolgte der Vergleich der MPA-Injektion unter anderem mit der Defektauffüllung mittels biologischem Knochentransplantat und das daraus gewonnene Material wie DKM und Knochenmarkkonzentrat. In einer Studie wurde zusätzlich mit der Schraubenosteosynthese verglichen (Hagmann et al., 2011; Mavčič et al., 2019). Insgesamt erfolgte bei 240 Teilnehmer die Steroidinjektion, davon waren 167 männlich und 83 weiblich.

Tabelle 19: Ergebnisse für isolierte Interventionen der JKZ mit Steroidinjektion

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Di Bella et al.	MPA	143	54 (37,8)	143	33 (83,1)	143	24 (16,8)
Sung et al.	MPA		k.A.		k.A.	94	10 (10,6)
Hagmann et al.	MPA	3	3 (100)	3	2 (66,7)	3	0
Wright et al.	MPA	38	16 (42,1)		k.A.	38	10 (26,3)
Insgesamt	MPA	184	73 (39,7)	146	35 (24,0)	278	44 (15,8)

Legende: k.A. = keine Angaben; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

Grad der Heilung

Im Vergleich zur Auffüllung mit autologem DKM führte die MPA-Injektion bei 37,8% der Zysten zur Heilung, dabei bei 7,7% zur vollständigen Heilung und bei 30,1% zur partiellen Heilung nach Neer und Cole (Di Bella et al., 2010). Hagmann et al. (2011) beschreiben, dass es unter Steroidbehandlung bei 100% der Zysten zu einer vollständigen Heilung nach Neer / Cole Grad I kam. Die Studie von Sung et al. (2008) konnte aufgrund fehlender Messung der Heilungen nicht berücksichtigt werden.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Die Verwendung von MPA resultierte in einer Rezidivrate von 23,1% dahingegen führte die Behandlung mit DKM in 12,2% zu einem Rezidiv (Di Bella et al., 2010). Über die Lokalisation der Rezidive ist nicht berichtet worden. Bei Hagmann et al. (2011) ist die Rezidivrate unter der Injektion von MPA höher als bei der Kürettage mit Auffüllung mittels allogenen oder autologem Knochentransplantat (66,7% vs. 41,4%). Von drei Teilnehmern entwickelten zwei ein Rezidiv, jeweils eines im Humerus und eines in der Fibula. Sung et al. (2008) haben Rezidive nicht gemessen.

Komplikationen

Im Vergleich mit DKM kam es in der MPA-Gruppe häufiger zu Komplikationen (Di Bella et al., 2010). Von 143 Teilnehmern entwickelten 24 ossäre Komplikationen in Form einer Fraktur nach der MPA-Injektion (23,1%). Im Vergleich dazu hatten von 41 Teilnehmern fünf nach der Auffüllung mit DKM eine Fraktur (12,2%). Bei Sung et al. (2008) war die Auffüllung mit MPA in Bezug auf Komplikationen größtenteils mit der Verwendung von SDB vergleichbar (Sung et al., 2008). Mit einer Differenz von etwa 1% war die Komplikationsrate von MPA minimal geringer als die von SDB (10,6% vs. 11,8%). Bei

Hagmann et al. (2011) traten keine Komplikationen bei Verwendung von MPA-Injektionen auf.

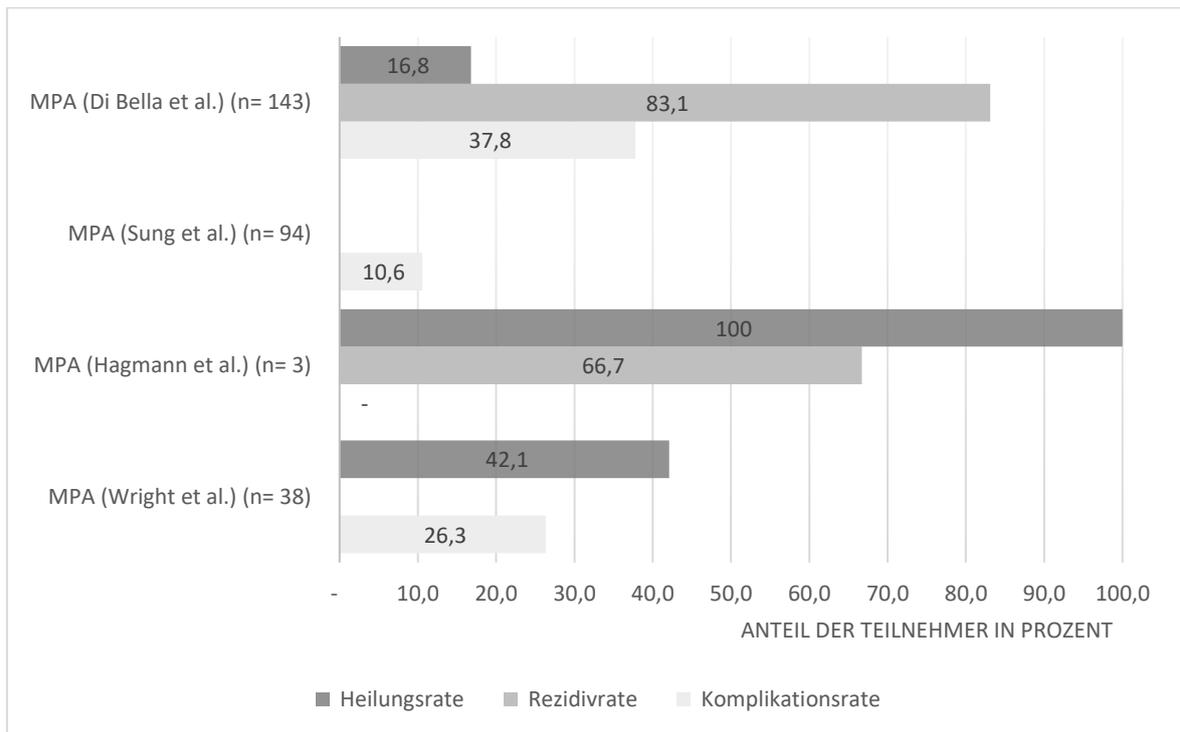


Abb. 15: Ergebnisse für isolierte Interventionen der JKZ mit Steroidinjektion

Legende: MPA = Methylprednisolonacetat; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

3.7.3.3 Nagelosteosynthese

Insgesamt haben eine retrospektive Kohortenstudie (Hagmann et al., 2011; Higuchi et al., 2018; Li et al., 2016; Mavčič et al., 2019) und eine Fall-Kontroll-Studie (Hagmann et al., 2011; Higuchi et al., 2018; Li et al., 2016; Mavčič et al., 2019) die isolierte Osteosynthese der JKZ mit dem ESIN untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 und Abbildung 16 dargestellt.

Verglichen wurde die Behandlung unter anderem mit der Auffüllung mit einem biologischem Knochentransplantat (Li et al., 2016; Mavčič et al., 2019) und der Drainageschraube (Hagmann et al., 2011; Higuchi et al., 2018; Li et al., 2016; Mavčič et al., 2019). Insgesamt umfasst die Studienpopulation 73 Teilnehmer. Davon sind 48 männlich und 25 weiblich.

Tabelle 19: Ergebnisse für isolierte Interventionen der JKZ mit der Nagelosteosynthese

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikatio n n (%)
Mavčič et al.	ESIN	50	16 (32,0)		0,5*		0,3*
Li et al.	ESIN	23	20 (87,0)	23	3 (13,0)	23	7 (21,7)
Insgesamt	ESIN	73	36 (49,3)	23	3 (13,0)	23	7 (21,7)

Legende: ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer; * = Angaben als Durchschnittswert, keine prozentuale Angabe

Grad der Heilung

Eine Monotherapie mit dem ESIN führt zu 87% Heilungen (Li et al., 2016). Im Vergleich zur Kürettage und Auffüllung mit biologischem Knochentransplantat kommt es beim ESIN häufiger zu vollständigen Heilungen (Li et al., 2016; Mavčič et al., 2019). Lediglich bei Mavčič et al. (2019) führte der Einsatz der Drainageschraube im Vergleich zur Osteosynthese mit dem ESIN und der Kürettage (mit Knochentransplantat) zu einer höheren Rate an vollständigen Heilungen nach Capanna (36% vs. 32% vs. 24%).

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Die Behandlung mit dem ESIN allein führte zu einer vergleichbar geringen Rezidivrate wie die Defektauffüllung mit autologem Knochentransplantat (13% von n= 23) (Li et al., 2016). In der Studie von Mavčič et al. (2019) wurden keine prozentualen Angaben zur Rezidivrate bei Monotherapie mit dem ESIN, der Drainageschraube und der Kürettage mit und ohne Knochentransplantat gemacht. Die Rezidivlokalisierung ist sowohl bei Li et al. (2016) als auch bei Mavčič et al. (2019) nicht beschrieben.

Komplikationen

Die Arbeit von Li et al. (2016) zeigt, dass fünf der 23 Teilnehmer (21,7%) nach der Behandlung mit dem ESIN Komplikationen entwickelt haben, darunter drei Hautirritationen durch die Nagelosteosynthese, eine Fraktur und eine *Malunion*. Bei Mavčič et al. (2019) wurde die prozentuale Komplikationsrate nicht angegeben.

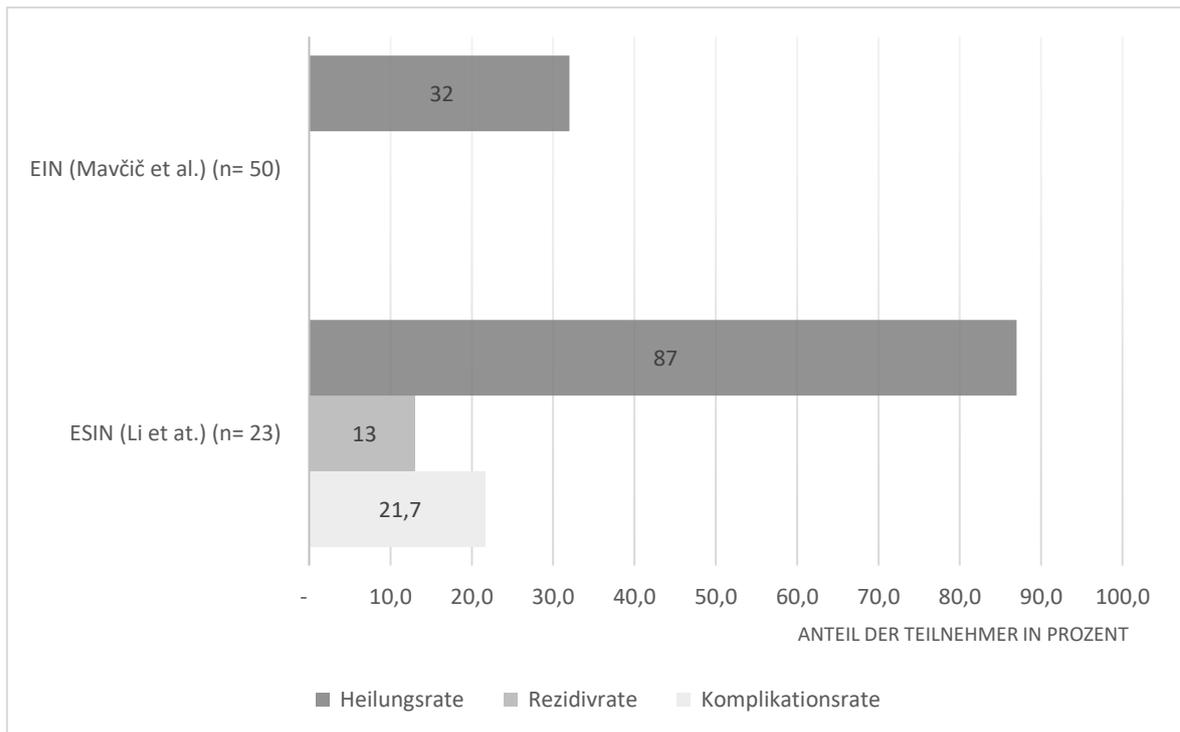


Abb.16: Ergebnisse für isolierte Interventionen der JKZ mit der Nagelosteosynthese

Legende: ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

3.7.3.4 Drainageschraube

In zwei retrospektiven Fall-Kontroll-Studien (Higuchi et al., 2018; Mavčič et al., 2019) und einer Kohortenstudie (Hagmann et al., 2011) wurde die Dekompression der JKZ mittels Drainageschraube ermöglicht. Insgesamt wurden 61 Teilnehmer behandelt. Zur Geschlechtsverteilung machte die Studie von Higuchi et al. (2018) mit 18 Teilnehmern keine Angaben. Bei Mavčič et al. (2019) und Hagmann et al. (2011) waren 32 männlich und elf weiblich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 und Abbildung 17 dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse für Interventionen der JKZ mit der Drainageschraube

Autoren	Verfahren	N	Heilung n (%)	N	Rezidive n (%)	N	Komplikation n (%)
Hagmann et al.	Drainageschraube	4	3 (75)	4	2 (50)	4	0 (0)
Higuchi et al.	HA-Drainageschraube		k.A.	18	9 (50)		k.A.
Mavčič et al.	Drainageschraube	39	14 (36)		k.A.		k.A.
Insgesamt	Drainageschraube	43	17 (39,5)	22	11 (50)	4	0 (0)

Legende: HA = Hydroxylapatit; k.A. = keine Angaben; N = Studienpopulation; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

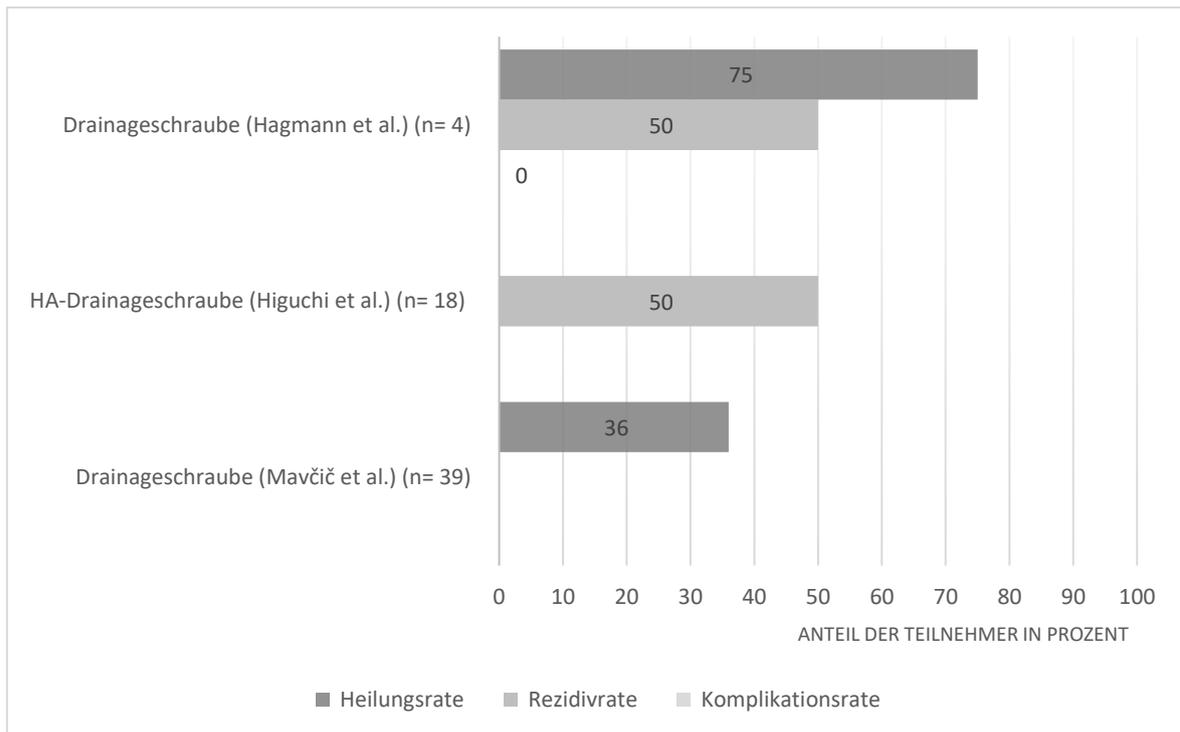


Abb.17: Ergebnisse für Interventionen der JKZ mit der Drainageschraube

Legende: HA = Hydroxylapatit; n = Anzahl betroffener Teilnehmer

Grad der Heilung

Im Vergleich zur Behandlung mit dem ESIN oder der Kürettage mit Defektauffüllung erzielte die Drainageschraube die höchste Heilungsrate: 36% der JKZ heilten nach Capanna Grad I vollständig aus. Im Vergleich heilten nur 32% mit dem ESIN und 24% mit der Kürettage mit Defektauffüllung (Mavčič et al., 2019). Bei drei Teilnehmern bei Hagmann et al. (2011) heilte die JKZ vollständig nach Cole / Neer Grad I aus (75%). In der Studie von Higuchi et al. (2018) wurde der Grad der Heilung nicht gemessen.

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Von 18 Teilnehmern mit JKZ entwickelten neun ein Rezidiv (50%) im Vergleich zur Defektauffüllung mit CPZ (6,3%) (Higuchi et al., 2018). Zwei der vier Teilnehmer in der Studie von Hagmann et al. (2011) entwickelten ein Rezidiv (50%). Dabei handelte es sich bei einem um ein primäres Rezidiv, welches sich aus einer unvollständigen Heilung heraus entwickelte und bei der anderen JKZ um eines, welches nach einer vollständigen Heilung entstand.

Mavčič et al. (2019) machten keine aussagekräftigen Angaben zur Rezidivrate, so dass die Ergebnisse nicht verwertet wurden.

Komplikationen

Es traten keine Komplikationen unter der Dekompression und Drainage mit Hohlschrauben auf (Hagmann et al., 2011). In den beiden anderen Studien wurden keine (verwertbaren) Angaben zu Komplikationen gemacht (Higuchi et al., 2018; Mavčič et al., 2019).

3.7.3.5 Steroidinjektion + Nagelosteosynthese

Die Kohortenstudie von Zhou et al. (2021) hat die Behandlung der JKZ mittels Aspiration, Spülung der Kavität mit Ethanol, Kürettage und anschließender MPA-Injektion oder Auffüllung mit allogenen Knochentransplantat mit anschließender ESIN-Osteosynthese untersucht. Mit der MPA-Injektion wurden 24 Teilnehmer behandelt (18 männlich, sechs weiblich) Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 20 dargestellt.

Grad der Heilung

Im Vergleich der unterschiedlichen Kombinationsstoffe mit der ESIN führte die Steroidinjektion insgesamt zu besseren Heilungsergebnissen (Grad I+II nach Neer / Cole (91,7% vs. 79,3%) als allogenes Knochentransplantat. Allerdings führten beide Therapien zu ähnlich vielen vollständigen Heilungen nach Neer / Cole (37,9% vs. 33,3%) (Zhou et al., 2021).

Rezidive mit und ohne Handlungsbedarf

Die zusätzliche Injektion von MPA führte mit 4,2% von 24 Teilnehmern zu weniger Rezidiven als das allogene Knochentransplantat mit 10,3% von 29 Teilnehmern. Bei der MPA-Injektion entwickelte sich ein Rezidiv im Femur, bei der Auffüllung mit allogenen Knochentransplantat entwickelten sich ein Rezidiv im Femur und eines im Humerus.

Komplikationen

Die Kombination der ESIN mit der MPA anstelle von allogenen Knochentransplantat führte zu keinen Komplikationen, die untersucht wurden. Im Vergleich dazu führte die Defektauffüllung mit allogenen Knochentransplantat zu drei nicht-ossären Komplikationen in Form von Infektionen (10,3% von n= 29).

3.7.3.6 Konservativ

In den Kohortenstudien von Hagmann et al. (2011) und Neer et al. (1966) ist unter anderem über eine konservative Maßnahme zur Behandlung der JKZ berichtet worden. Insgesamt wurden dabei 46 JKZ konservativ behandelt. Zu den angewendeten Maßnahmen zählte die Ruhigstellung des jeweiligen Knochens. Neer et al. (1966) hatte fehlende Angaben zur Geschlechtsverteilung bei allen 45 Teilnehmern. Die Teilnehmer waren 1,5 bis 54 Jahre alt. Bei Hagmann et al. (2011) erhielt ein einziger Teilnehmer die konservativere Therapie, dieser war männlich und 5 Jahre alt.

Grad der Heilung

Über den Grad der Heilung wurde bei Neer nicht berichtet. Bei Hagmann heilte die JKZ nicht vollständig und benötigte eine Revisionsbehandlung.

Rezidive

Über die Rezidivrate wurde bei Neer nicht berichtet. Bei Hagmann entwickelte der Teilnehmer ein Rezidiv mit Notwendigkeit der Behandlung.

Komplikationen

44 der 45 Teilnehmer mit JKZ entwickelten bei Neer eine Komplikation. Bei Hagmann wurde über die Komplikationen nicht berichtet.

3.8 Risk of Bias und Critical Appraisal

3.8.1 NOS für Beobachtungsstudien

Die Beobachtungsstudien erzielten in der Qualitätsbewertung 7 von 9 Sternen und sind damit laut der NOS als Studien mit einem geringen Risiko für Bias einzustufen. Vereinzelt Kohortenstudien wiesen mit 5-6 Sternen eine mittlere Studienqualität auf (Hagmann et al., 2011; Neer et al., 1966; Erol et al., 2017). Der zusätzliche Qualitätsabzug war in der Regel der fehlenden Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen aufgrund fehlender Angaben oder fehlender übereinstimmender Charakteristika der Studienpopulationen und der Interventionen verschuldet. Eine tabellarische Übersicht der Qualitätsbewertung der Beobachtungsstudien durch die NOS ist in Appendix 6 dargestellt.

3.8.2 Risk of Bias Tool 1 für RCTs

Die drei RCTs zeigen in jeder Domäne bis auf die des *Blinding of participants and personnel* mit hohem Risiko für Bias eine unklare Verzerrungsrisiko, wohingegen die Domänen zum *detection* und *selection bias* eher mit einem niedrigen Risiko für Verzerrung eingestuft wurden. Im Folgenden ist in Abbildung 17 ein Balkendiagramm dargestellt, in dem die Balken die Gesamtheit aller drei RCTs für jede Domäne des *Risk of Bias* darstellen. Die farbliche Auffüllung der Balken erfolgt in Abhängigkeit des jeweils erreichten *Risk of Bias*.

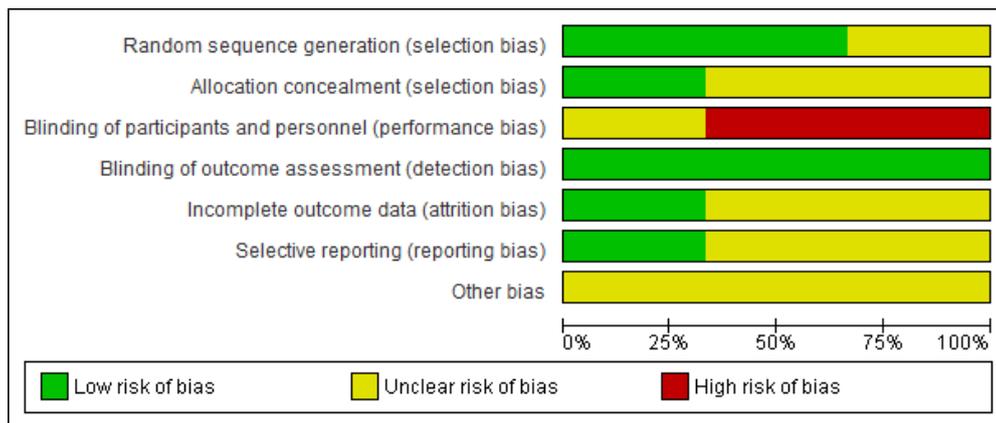


Abb. 17: Diagramm des *Risk of Bias*

Zwei Studien weisen durch die Auswertung der Ergebnisse anhand von Röntgenbildern ein hohes Risiko in der Verblindung bei der Endpunkterhebung auf (Damron et al., 2013; Wright et al., 2008). Bei fehlenden Angaben zu einem Protokoll in zwei der drei Studien konnte keine Aussage zu selektivem Berichten und der Gruppenzuteilung vorgenommen werden, sodass das Risiko für Verzerrung als unklar bewertet wurde. In Abbildung 18 ist die Bewertung der einzelnen Domänen des *Risk of Bias* für die drei RCTs dargestellt.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Damron 2017	+	?	-	+	?	+	?
Wang 2013	?	?	?	+	?	?	?
Wright 2008	+	+	-	+	+	?	?

Abb. 18: Zusammenfassung des *Risk of Bias*

Insgesamt zeigt sich in der Studie von Wang et al. (2013) ein sehr unklares *Risk of Bias*, das vorwiegend auf der unzureichenden Berichterstattung basiert (nur eine Domäne mit geringem *Risk of Bias*). Im Vergleich dazu weisen Wright et al. (2008) sowie Damron et al. (2013) mit vier beziehungsweise drei Domänen mit niedrigem Risiko insgesamt ein eher niedriges *Risk of Bias* auf. Eine tabellarische Übersicht der Qualitätsbewertung der drei RCTs durch das *Rob Tool 1* ist in Appendix 5 dargestellt.

3.9 Subgruppenanalyse

Eine Subgruppenanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da die überwiegende Anzahl der Studien ausschließlich narrativ analysiert wurden. Die durchgeführte Metaanalyse enthält nur zwei Studien mit wenigen Teilnehmern.

3.10 Sensitivitätsanalyse

Aufgrund fehlender Daten aus Studien mit geringem Verzerrungsrisiko haben wir keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

3.11 Publikationsbias

Von den insgesamt 18 eingeschlossenen Studien wurden die meisten Interventionen nur in jeweils einer Studie untersucht, weshalb die Untersuchung des Publikationsbias nicht möglich war.

4 Diskussion

4.1 Populations- und Studiencharakteristika

Ziel dieses *Systematic Reviews* war es, verschiedene Auffüllmaterialien bei der Behandlung von JKZ und AKZ, den Einfluss der Zystenlokalisierung und -größe auf die Heilung der Läsion zu untersuchen, um die Evidenz für die Behandlung dieser Knochenzysten mittels Defektauffüllung aufzuarbeiten. Aufgrund der starken Heterogenität der inkludierten Studien war der Vergleich der Interventionen untereinander stark eingeschränkt.

Insgesamt wurden in 18 Studien und 42 Interventionsgruppen durchschnittlich 29 Teilnehmer mit einem Umfang von 3 bis 143 Teilnehmern pro Intervention behandelt. Dabei konnten insgesamt die Heilungsergebnisse von 339 Teilnehmern mit einer Intervention mit Defektauffüllung und 208 Teilnehmern mit einer Intervention ohne Defektauffüllung ausgewertet werden.

Im Rahmen dieses *Systematic Reviews* wurden beide Knochenzystenarten zu ungleichmäßigen Anteilen eingeschlossen, denn von insgesamt 1192 Knochenzysten machten die AKZ nur einen geringen Anteil von 3,8% aus. Ein anderes *Systematic Review* über JKZ und AKZ inkludierte in seine Gesamtpopulation (n=5694) 60,9% AKZ und 39,1% JKZ (Strohm et al., 2022). Laut einer epidemiologischen Studie aus Österreich treten beide Zystenarten zu etwa gleichen Anteilen mit einer Prävalenz von etwa 0,3: 100.000/ Jahr auf (Zehetgruber et al., 2005). Jedoch ist auch beschrieben, dass JKZ zu 95% an langen Röhrenknochen (Lokiec & Wientroub, 1998; Noordin et al., 2018) und AKZ nur zu 65% (Cottalorda et al., 2004; Stevens & Stevens, 2023) in langen Röhrenknochen lokalisiert sind. Da die Lokalisation im vorliegenden *Systematic Review* auf lange Röhrenknochen begrenzt wurde, ist es möglich, dass das ungleiche Auftreten der beiden Knochenzystenarten an diesen Knochen für die ungleiche Verteilung an inkludierten JKZ und AKZ verantwortlich ist. Des Weiteren wurden im *Systematic Review* von Strohm et al. (2022) Teilnehmer zwischen 0 und 18 Jahren eingeschlossen im Vergleich zum vorliegenden *Systematic Review*, in dem auch ältere Teilnehmer untersucht worden sind.

Die Teilnehmer der eingeschlossenen Studien waren zwischen 1,5 und 65 Jahre alt mit einem Durchschnittsalter von zehn Jahren bei Diagnosestellung. Generell werden die beiden Knochenzystenarten vermehrt bei Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Erwachsenen (Lokiec & Wientroub, 1998). Eine ähnliche Altersverteilung konnte bereits in

älteren Studien gezeigt werden (Hammoud et al., 2005). In einem Review von Mankin et al. (2005) zu AKZ waren die Teilnehmer zwischen drei und 62 Jahren alt. In einer Literaturübersicht zu JKZ betrug das Durchschnittsalter der Teilnehmer neun Jahre (Rajasekaran et al., 2022).

Im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung der Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass beide Knochenzysten wie auch in anderen Studien mit einer Verteilung von 2:1 vermehrt beim männlichen Geschlecht auftreten (Donaldson et al., 2010; Rajasekaran et al., 2022; Zehetgruber et al., 2005). In Studien mit größeren Populationen sollte der Einfluss des Geschlechts auf die Zystenlokalisierung, Größe und Aktivität untersucht werden (Lokiec & Wientroub, 1998).

Zusammenfassend zeigt sich eine ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung wie in anderen Arbeiten, jedoch fand sich eine kleinere Population für die AKZ als in anderen Studien. Dies kann jedoch durch die Begrenzung der Lokalisation auf Knochenzysten der langen Röhrenknochen erklärt sein.

4.2 Lokalisation der Knochenzysten

Ein Ziel dieses *Systematic Reviews* war die Untersuchung des Einflusses der Zystenlokalisierung auf die Remission der Knochenläsion unter Verwendung von Auffüllmaterialien. Grundsätzlich traten die JKZ am häufigsten initial am Humerus auf (61% von n= 1147), die AKZ an der Tibia und Fibula (jeweils zu 27,5% von n= 45) wie auch in anderen Studien (Lokiec & Wientroub, 1998; Stevens & Stevens, 2023). Rezidivierende Knochenzysten entwickelten sich wiederum am häufigsten an der Fibula. Von neun JKZ an der Fibula traten vier Rezidive (44,4%) auf und nach elf AKZ an der Fibula entstanden zwei Rezidive (18,2%). Unter Berücksichtigung der Häufigkeit, mit der die jeweiligen Knochen von einer Knochenzyste betroffen sind, traten die wenigsten Rezidive bei den JKZ am Humerus (2,6% von n= 697 JKZ) und bei den AKZ an der Fibula auf (18,2% von n= 5 AKZ).

Über einen Zusammenhang der betroffenen Knochen und einer Lokalisationen innerhalb des Knochens (Aktivitätsgrades) und Rezidive ist in fünf eingeschlossenen Studien mit insgesamt 600 JKZ berichtet worden (Di Bella et al., 2010; Hagmann et al., 2011; Higuchi et al., 2018; Neer et al., 1966; Sung et al., 2008). Die genannten Arbeiten zeigten, dass aktive

Knochenzysten ein höheres Risiko für ein Therapieversagen, Rezidive und den Bedarf einer Revisionsbehandlung hatten als latente Knochenzysten. In der Studie von Higuchi et al. (2018) mit insgesamt 34 Teilnehmern konnte verdeutlicht werden, dass besonders kurze Röhrenknochen hiervon betroffen waren. Sung et al. (2008) beobachteten eine erhöhte Versagensrate bei Steroidinjektionen im Humerus als im Femur. In der Studie von Flont et al. (2013) traten ebenfalls Rezidive bei AKZ mit höherem Aktivitätsgrad auf. Aktuelle Arbeiten wie der *Systematic Review* von Strohm et al. (2022) vermuten, dass ein Einfluss der Zystenausdehnung und -größe auf die Heilung der Zyste besteht. Ein direkter Zusammenhang wurde jedoch nicht berichtet, dennoch wird eine chirurgische Behandlung anstelle einer konservativen bei Zysten am proximalen Femur empfohlen, da hier das Risiko für eine Hüftkopfnekrose erhöht sei (Strohm et al., 2022). Ein ähnlicher möglicher Zusammenhang wird im *Literature Review* von Rajasekaran et al. (2022) berichtet, in dem ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen bei JKZ am proximalen Femur vermutet wird. Von einem möglichen Einfluss der Lokalisation auf die Heilung anhand einer anderen Beobachtung berichteten Kadhim et al. (2014) im Rahmen ihres *Systematic Review*. Dort zeigten sich schlechtere Heilungsergebnisse vor allem bei Zysten im Calcaneus und Humerus, sodass die Autoren bei einer Lokalisation an diesen Knochen von einer konservativen Therapie abraten (Kadhim et al., 2014).

Bezüglich des Aktivitätsgrades wurde in einer älteren Studie von Oppenheim und Galleno (1984) eine höhere Rezidivrate bei aktiven Knochenzysten nach Kürettage mit Knochentransplantation beobachtet. Über ähnliche Zusammenhänge berichtet auch Rajasekaran et al. (2022). Die Autoren empfehlen aus diesem Grund eine intensivere Behandlung aktiver Knochenzysten beispielsweise in Form einer chirurgischen Stabilisierung oder perkutane Intervention. Ein Einfluss der Zystenaktivität und Lokalisation auf die Heilung wurde in der retrospektiven Studie von Chang et al. (2002) zur Behandlung von JKZ an langen Röhrenknochen nicht bestätigt. Anders als in der Studie von Haidar et al. (2011), in der die epiphysennahe Lokalisation der JKZ mit einem Abstand < 2 cm zur Wachstumsfuge als Risikofaktor für die Heilung beschrieben wird. Neben der höheren Zystenaktivität ist laut Dormans und Pill (2002) auch das Alter der Kinder < 10 Jahren mit einer schlechteren Zystenheilung assoziiert. Insgesamt beschreiben allerdings Pretell-Mazzini et al. (2014), dass eher die Therapie als die Lokalisation der Knochenzyste einen Einfluss auf die Heilung und Rezidivneigung der Knochenzyste hat.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass die Neigung zur Rezidivbildung mit Zunahme des Aktivitätsgrades der Knochenzyste steigt. Aufgrund der Eingrenzung der Knochenzysten auf ausschließlich lange Röhrenknochen kann über den Einfluss der verschiedenen Knochen auf die Zystenheilung anhand dieses *Systematic Reviews* keine ausreichende Schlussfolgerung gezogen werden. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Lokalisation der Knochenzysten an der Fibula (44,4% von n= 12 JKZ/ 18,2% von n= 11 AKZ) am häufigsten zu Rezidiven führten.

4.3 Größe der Knochenzysten

Der Einfluss der Zystengröße auf die Heilung der Zyste durch die Auffüllmaterialien wird in zwei Studien mit insgesamt 261 JKZ beschrieben (Di Bella et al., 2010; Wright et al., 2008). Kleinere JKZ mit einer Größe von $< 21 \text{ cm}^3$ (Di Bella et al., 2010) oder $< 53,8 \text{ cm}^3$ (Wright et al., 2008) zeigten eine höhere Heilungsrate als größere Zysten. Zum Vergleich fassen auch die Autoren in einer retrospektiven Studie zur Behandlung von Knochenzysten der langen Röhrenknochen von Chang et al. (2002) zusammen, dass kleine Zysten häufiger heilen als größere. Ein ähnliches Ergebnis präsentiert sich auch in dem *Systematic Review* von Strohm et al. (2022), in dem berichtet wird, dass die Größe und Ausdehnung der Zyste einen Einfluss auf die Heilung haben kann. Rückschließend lässt sich festhalten, dass größere Knochenzysten eher zu unvollständigen Heilungen sowie zu Rezidiven zu neigen scheinen als kleinere Knochenzysten.

In einer Studie von Liu et al. (2019) wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Größe der Knochenzyste und der Anzahl der notwendigen Therapien beschrieben, wobei diese keinen signifikanten Einfluss auf die Zystenheilung gehabt hat. Weiterhin wird der Einfluss des Teilnehmeralters auf die Zystenheilung beschrieben. Jüngere Teilnehmer mit kleinen Knochenzysten zeigten in vereinzelt Studien bessere Heilungsergebnisse als ältere Teilnehmer (Galois et al., 2002; Nicholas & Lange, 1994). Eine *Literature Review* ging von einem günstigen Einfluss der wachsenden Skelettreife auf die Zystenheilung aus (Dormans & Pill, 2002). In den beschriebenen Studien zeigten Teilnehmer über zehn Jahren eine höhere Heilungsrate (90%) als jüngere Teilnehmer (60%) (Dormans & Pill, 2002). Allerdings konnte in einem RCT von Donaldson und Wright (2015) gezeigt werden, dass eine vollständige Heilung der JKZ auch bei einer vollständig geschlossenen Wachstumsfugen nicht erzielt werden konnte. Weitere Untersuchungen zur Überprüfung dessen sind erforderlich. Dennoch berichten aktuelle Publikationen auch von spontanen

Remissionen der Knochenzysten mit Schließung der Epiphysenfugen (Pretell-Mazzini et al., 2014; Subramanian et al., 2023).

4.4 Interventionscharakteristika

Insgesamt wurden mehr Teilnehmer mit einer Intervention in Kombination mit einer Defektauffüllung behandelt als ohne Defektauffüllung. Es konnten in beiden Gruppen (mit und ohne Defektauffüllung) sehr gute Heilungsraten beobachtet werden.

Eine Heilungsrate von 100% wurde bei der Behandlung der JKZ durch die Nagelosteosynthese in Kombination mit der Defektauffüllung erzielt. Beim Vergleich der verwendeten Nägel führte der IN in einer eingeschlossenen Studie tendenziell zu besseren Heilungsergebnissen als der ESIN (Erol et al., 2017). Unter der zusätzlichen Nagelosteosynthese stieg die Heilungsrate im Vergleich zur isolierten Auffüllung mit biologischem Knochentransplantat auf durchschnittlich fast 90%. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass nur etwa halb so viele Teilnehmer mit der zusätzlichen Nagelosteosynthese behandelt worden sind, wie mit der isolierten biologischen Knochentransplantation. Dies kann bei der kleinen Größe der Studienpopulation einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Ein ähnlicher Anstieg der Heilungsrate bei der Kombination der Knochentransplantation mit der Nagelosteosynthese konnte auch in anderen Studien belegt werden, wie beispielsweise in einer klinischen Studie zu JKZ von Dormans et al. (2005). Auch bei der Kombination von Nagelosteosynthese ohne Auffüllmaterial konnten sehr gute Heilungsergebnisse verzeichnet werden. Unter allen Interventionen ohne Defektauffüllung zeigte sich die höchste Heilungsrate in einer der eingeschlossenen Studien bei der Kombination von Nagelosteosynthese und Injektion von MPA bei JKZ (91,7%) (Zhou et al., 2021). In einer Beobachtungsstudie von Zhang et al. (2020) untersuchten die Autoren JKZ am Humerus. Hierbei konnte eine Heilungsrate von 100% unter Verwendung von MPA-Injektionen und Nagelosteosynthese beobachtet werden.

Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Nagelosteosynthese unter zusätzlicher Anwendung einer Knochentransplantation mit biologischem Material zu einer Minimierung der durchschnittlichen Rezidivrate von 16% auf 8% führt. Die Kombination mit einer MPA-Injektion scheint auch zu niedrigeren Rezidiv- und Komplikationsraten beizutragen. Die Ergebnisse zeigten unter einer isolierten MPA-

Injektion eine Rezidivrate von 24% und einer Komplikationsrate von 15,8% (Di Bella et al., 2010; Hagmann et al., 2011; Sung et al., 2008; Wright et al., 2008).

Ähnlich schnitten Interventionen mit isolierter Nagelosteosynthese mit einer Heilungsrate von 49,3%, einer Rezidivrate von 13% und Komplikationsrate von 21,7% ab (Hagmann et al., 2011; Higuchi et al., 2018; Li et al., 2016; Mavčič et al., 2019). Die zusätzlich zur Kürettage und Defektauffüllung durchgeführte Nagelosteosynthese führte in einer eingeschlossenen Studie zu einer deutlich niedrigeren Rezidivrate 4,2% und Komplikationsrate 8,3%. Eine ähnlich niedrige Rezidivrate (7% von n= 73) wie in der vorliegenden Arbeit zeigte sich im *Systematic Review* von Strohm et al. (2022) bei denen die Ergebnisse jedoch auch auf JKZ anderer Knochen, allerdings auch größtenteils langer Röhrenknochen, basieren. Grundsätzlich zeigen auch andere Studien, dass sowohl die alleinige als auch die zusätzlich durchgeführte Nagelosteosynthese die Heilungsrate verbessern und das Rezidivrisiko senken kann (Kanellopoulos et al., 2007).

Es ist bereits mehrfach gezeigt worden, dass die alleinige, aber auch insbesondere die initiale alleinige Injektion von MPA häufiger zu Rezidiven führt, als wenn weitere MPA-Injektionen zur Wiederholung oder als Kombinationsbehandlungen mit verschiedenen Formen der Osteosynthese verwendet werden (Capanna et al., 1982; Teoh et al., 2010). Eine Steroidinjektion führt häufiger zu Rezidive., Zudem gewährleistet die zusätzlich durchgeführte Nagelosteosynthese eine sofortige Übungsstabilität der jeweiligen Extremität nach der operativen Versorgung (Rapp et al., 2011). Trotz der sehr guten Heilungsraten werden der Nagelosteosynthese jedoch auch Nachteile zugesprochen. Verschiedene Formen der Osteosynthese sind in der Regel Verfahren, die zügig in der Akutsituation durchgeführt werden müssen. Allerdings kann unter anderem aufgrund dieser zügigen und zeitaufwändigen Implantation nicht immer eine gleichzeitig komplikationsfreie Durchführung gewährleistet werden. Außerdem sind meistens (Revisions-) Operationen zur Materialentfernung erforderlich, welche ihrerseits ebenfalls mit einem Operationsrisiko einhergehen (Pretell-Mazzini et al., 2014). Aus dem Grund ist die Nagelosteosynthese meist als Kombinationstherapie zu empfehlen. In einem *Literature Review* zu Therapiestrategien von JKZ und AKZ wird der Nutzen einer (zusätzlichen) Nagelosteosynthese anhand weiterer Studien hervorgehoben (Deventer et al., 2021). Rapp et al. (2011) empfehlen basierend auf den Ergebnissen ihrer Studie eine Nagelosteosynthese in Kombination mit einer Defektauffüllung insbesondere nach pathologischen Frakturen bei JKZ. Des Weiteren

zeigen Ambacher et al. (1999), dass chirurgische Maßnahmen wie die Nagelosteosynthese neben instabilen oder offenen Frakturen auch nach Dislokationen oder bei Einbezug von Wachstumsfugen durchgeführt werden können. Allerdings muss hier angefügt werden, dass die Populationen der meisten bisher publizierten Studien zum Thema sehr klein (1 bis 30 Teilnehmer) sind, sodass weitere Untersuchungen an größeren Populationen durchgeführt werden sollten, um repräsentativere Ergebnisse zu erhalten. Insgesamt existieren allerdings aktuell kaum *Systematic Reviews* zum Vergleich von Interventionen mit und ohne Defektauffüllung bei JKZ und AKZ.

Die bei den AKZ häufig durchgeführte Exzision der Zyste in Verbindung mit der biologischen Knochentransplantation führte ebenfalls zu tendenziell besseren Ergebnissen als bei der alleinigen Defektauffüllung mit biologischem Knochentransplantat. Unter der Exzision der AKZ kam es kumulativ zu besseren Ergebnissen mit höheren Heilungsraten bei wenigen Rezidiven als im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden wie beispielsweise der perkutanen Kürettage mit einer ähnlich hohen Heilungsrate jedoch höherer Rezidivrate. Die Komplikationsrate blieb im Vergleich zur Behandlung mittels isolierter Kürettage und Knochentransplantation weitestgehend unverändert. Die Ergebnisse für eine Behandlung via Exzision basieren einer Studie (Flont et al., 2013; Ibrahim et al., 2012) mit insgesamt zehn Teilnehmern. Demnach ist die Gesamtpopulation für die Exzisionsbehandlung sehr klein. Deventer et al. (2021) beschreiben in ihrem *Literature Review* zur Therapie von JKZ und AKZ basierend auf den Ergebnissen Studie von Varshney et al. (2010) und Flont et al. (2013) (auch in die vorliegende Arbeit inkludiert), dass eine En bloc Exzision zwar zu eine Verbesserung der Heilungs- und Rezidivrate beitragen kann, allerdings aber auch mit höheren Operationsrisiken einhergeht. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird die En bloc Exzision insbesondere für die Revisionsbehandlung der AKZ von Deventer et al. (2021) empfohlen. Dies wurde auch in anderen Studien beschrieben (Flont et al., 2013; Tsagozis & Brosjö, 2015). Sowohl die vorliegende als auch andere Studien (Deventer et al., 2021; Flont et al., 2013; Varshney et al., 2010) verdeutlichen, dass das Ziel der Exzision vor allem eine geringere Invasivität der Operation sein sollte, um das Risiko für Komplikationen sowie Blutverlust, Schmerzen und Wachstumsstörungen zu senken.

4.5 Autologes Knochentransplantat

Seit mehreren Jahren gilt autologes Knochentransplantat mit einer Nutzung von 55% in Deutschland als Goldstandard bei der Behandlung von Knochenzysten (Rupp et al., 2021).

Durch seine osteogenen Eigenschaften bei fehlender Immunogenität regt autologes Transplantat den Knochen zur Regeneration an, ohne das Risiko einer Abstoßungsreaktion (Grgurevic et al., 2019). Allerdings werden immer wieder hohe Morbiditätsrisiken bei der Entnahme und Implantation mit Gefahren einer längeren Operationsdauer beschrieben (Palmer et al., 2008).

Insgesamt haben sich vier Studien (1 RCT/ 3 Beobachtungsstudien) mit der Auffüllung mittels autologem Knochentransplantat beschäftigt. Dabei ist auffällig, dass die Heilungsrate in der RCT von Wright et al. (2008) deutlich niedriger zeigte als in den drei Beobachtungsstudien (Bukva et al., 2019; Li et al., 2016; Neer et al., 1966). Hierbei verwendeten Wright et al. (2008) autologes Knochenmark ebenso wie in der Beobachtungsstudie von Li et al. (2016). Die beiden anderen Beobachtungsstudien nutzten zur Auffüllung des Defekts autologe Knochenspäne (Neer et al., 1966) oder autologes Knochenmark, das nicht näher beschrieben wurde (Bukva et al., 2019). Wright et al. (2008) erklären ihr abweichendes Ergebnis unter anderem mit der, laut der Autoren, rein objektiven Messung der Zystenheilung und -remission, dem langen Follow-up von 24 Monaten und Unklarheiten, ob eine präzise Vorbehandlung durchgeführt wurde (Aspiration + Kürettage). Die 45 Teilnehmer der Studie sind aufgrund ihres durchschnittlichen Alters von zehn Jahren, dem überwiegend männlichen Geschlecht und der vorwiegend humeralen Lokalisation der Knochenzyste repräsentativ (Cottalorda et al., 2004; Lokiec & Wientroub, 1998; Zehetgruber et al., 2005). Aufgrund des geringen Verzerrungsrisikos und der repräsentativen Eigenschaften der einzelnen Studienteilnehmer der Population der RCT von Wright et al. (2008) sollte die Heilungsrate dieser Studie beim Vergleich der autologen Knochenmarktransplantate trotz seiner abweichenden Ergebnisse gleichwertig berücksichtigt werden. Folglich zeigen die Ergebnisse, dass autologes Knochenmark den anderen autologen Knochenmarktransplantaten in Bezug auf die Heilungsrate unterlegen scheint.

Auch in anderen Publikationen finden sich mitunter heterogene Ergebnisse zu autologem Knochenmark. Anhand einer Studie von Cho et al. (2007), die ähnliche Studien-, Populations- und Interventionscharakteristika wie (Li et al., 2016; Wright et al., 2008) aufwies, wird dabei unter Auffüllung mit autologem Knochenmark eine ausreichend gute Zystenheilung mit mindestens Grad II nach Neer / Cole verzeichnet. In zwei anderen Studien wird von einem negativen Einfluss der Auffüllung mit autologem Knochenmark auf die Zystenheilung berichtet (Canavese et al., 2011; Chang et al., 2002). Anders als bei Wright et al. (2008) und Li et al. (2016) war bei Canavese et al. (2011) das Follow-up um > 24

Monate länger und die Studienpopulation kleiner (n= 27). Diese methodischen Unterschiede könnten eine Erklärung für die gute Heilungsrate in den Studien des vorliegenden *Systematic Reviews* und für die vergleichsweise schlechteren Ergebnisse in der Studie von Canavese et al. (2011) sein. Beim *Systematic Review* von Kadhim et al. (2014) zeigte sich des Weiteren kein Unterschied zwischen den Heilungsergebnissen für die Kürettage mit Auffüllung mittels autologen oder allogenen Knochentransplantaten. Das Ergebnis von Kadhim et al. (2014) basiert auf einer Studienpopulation von insgesamt 481 Teilnehmern. Sie inkludierten JKZ jeder Lokalisation, während im vorliegenden *Systematic Review* ausschließlich Knochenzysten langer Röhrenknochen untersucht worden sind. Diese methodischen Unterschiede könnten die Unterschiede in den Ergebnissen der Heilung unter Verwendung von autologem und allogenen Knochentransplantaten erklären.

Des Weiteren kann aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmern keine eindeutige Aussage getroffen werden, welche Voruntersuchung mit einer besseren Heilungsrate assoziiert ist. Die Ergebnisse dieses *Systematic Reviews* zeigen allerdings, dass die Heilungsrate bei zuvor durchgeführter perkutaner Aspiration und anschließender Defektauffüllung mit 87% nach Capanna I und II von n= 23 (Li et al., 2016) höher ist als bei Kürettage und Kauterisation mit Zinkchlorid oder Phenol mit 77,1% von n= 35 (Neer et al., 1966). In weiteren Studien sollten explizit diese Voruntersuchungen miteinander verglichen werden.

Insgesamt lässt sich rückschließend festhalten, dass eine Behandlung in Kombination mit einer Defektauffüllung mittels allogenen Knochentransplantat in den Ergebnissen des vorliegenden *Systematic Reviews* häufiger zu höheren Heilungsraten geführt hat als mit der Auffüllung mittels autologem Knochentransplantat. Auch im Hinblick auf die Rezidivrate zeigt sich, dass unter der Verwendung von allogenen Material weniger Rezidive auftreten können als bei autologem Knochentransplantat. Im Vergleich der verschiedenen Unterformen allogener Knochentransplantate führte die Auffüllung mit spongiösen allogenen Knochenwürfeln sowie das allogene Granulat zu den geringsten Rezidivraten im vorliegenden Kollektiv (Erol et al., 2017; Wang et al., 2013). Im *Systematic Review* von Strohm et al. (2022) zeigten sich ähnliche Ergebnisse für JKZ mit einer durchschnittlichen Rezidivrate von 3% (n= 350) unter der Behandlung mittels Kürettage und spongiöser Knochentransplantation. Allerdings unterscheidet diese Arbeit bei den biologischen Transplantaten nicht zwischen autolog und allogenen.

Bei der Auswertung der Komplikationen bei autologer Knochentransplantation zeigen die Ergebnisse, dass tendenziell weniger Komplikationen nach der Behandlung mit autologem Knochentransplantaten auftraten. Bei den autologen Transplantaten führte besonders die Behandlung mit autologem Knochenmark vermehrt zu Komplikationen. In der eingeschlossenen Studie von Sung et al. (2008) mit 34 Teilnehmern konnte allerdings gezeigt werden, dass die Komplikationsrate durch die Kombination von autologem Knochenmark mit allogener DKM und MPA deutlich gesenkt werden kann. Auch andere Studien haben schon gezeigt, dass sich Knochenmark aufgrund seiner osteogenetischen biologischen Wertigkeit und DKM wegen osteoinduktiver und -konduktiver Eigenschaften, sehr gut zur Stimulierung des Knochenaufbaus und -heilung eignen (Soldner & Herr, 2001).

4.5.1 Allogenes Knochentransplantat

Bei der in dieser Arbeit am häufigsten durchgeführten Defektauffüllung der JKZ mit biologischem Material führte die Verwendung von allogenen Knochentransplantat zu einer höheren Heilungsrate. Die Stichprobengrößen der eingeschlossenen Studien zu allogenen und autologem Material waren mit durchschnittlich 93,5 Teilnehmern ungefähr gleich groß. Die Ergebnisse der sechs Studien zu allogenen Knochentransplantat waren allerdings aufgrund methodischer (beispielsweise unterschiedliche Studiendesigns) und klinischer Unterschiede (beispielsweise unterschiedliche Anwendungsformen) sehr heterogen. Bei der Untersuchung der Anwendungsmöglichkeiten der allogenen Knochentransplantation zeigten sich bessere Heilungsraten bei der Kürettage unter Verwendung von allogenen Knochenwürfeln oder allogener DKM anstelle von allogenen Knochenstäben. Allerdings war die Studienpopulation der Gruppe mit allogenen Knochenstäben drei- bis fünfmal so groß wie die der allogenen Knochenwürfel und der Gruppe mit allogener DKM. Dieser Unterschied kann insbesondere im Hinblick auf die generell kleinen Studienpopulationen einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben. Studien, die die verschiedenen Unterformen der allogenen Transplantate untereinander vergleichen, sollten in Zukunft vermehrt durchgeführt werden, um die Vor- und Nachteile der verschiedenen Materialien für die Behandlung von Knochenzysten identifizieren zu können. Bis dato fehlen hier die Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Studien.

Beim Vergleich der verschiedenen Formen von allogenen Knochentransplantat zeigten die Studien des vorliegenden *Systematic Reviews* ähnliche Ergebnisse in Bezug auf Rezidive: Die niedrigste Komplikationsrate trat nach der Verwendung von spongiösen allogenen

Knochenwürfeln oder Granulaten auf (Erol et al., 2017; Wang et al., 2013). Die Auffüllung mit allogenen Knochenspänen und allogener DKM führte zu den häufigsten Komplikationen (Bukva et al., 2019; Hou et al., 2016; Sung et al., 2008). In einer der eingeschlossenen Studien konnte an 41 JKZ verdeutlicht werden, dass die Aspiration und Auffüllung mit allogener DKM in Verbindung mit autologem Knochenmarkkonzentrat die Komplikationsrate um etwa 66% senken konnte (Di Bella et al., 2010). Diese guten Ergebnisse zeigten sich auch in dem *Systematic Review* von Kadhim et al. (2016), in dem die Kombination aus Knochenmarkkonzentrat und DKM in 98,7% der Fälle zur Ausheilung der JKZ führte.

Zusammenfassend zeigen allogene Knochentransplantate bessere Heilungsraten und geringere Rezidiv- und Komplikationsraten als autologe Knochentransplantate. Dabei führte die Verwendung allogener Knochenwürfel und -granulate zu besseren Ergebnissen in Bezug auf Heilung, Rezidiv- und Komplikationsrate als die mit anderen allogenen Anwendungsformen.

4.5.2 Synthetische Knochenersatzmaterialien

Die Auffüllung mit synthetischen Knochenersatzmaterialien führte insgesamt zu besseren Ergebnissen im Hinblick auf die Zystenheilung und Komplikationen im Vergleich zur isolierten biologischen Knochentransplantation. Unter allen synthetischen Ersatzstoffen zeigte TEB tendenziell die besten Ergebnisse mit der höchsten Heilungsrate ohne Komplikationen (Hou et al., 2016). Auf der anderen Seite führte die Auffüllung mit TEB jedoch zu den meisten Rezidiven. Die Behandlung mit β -TCP führte zu den niedrigsten Heilungsrate (Dong et al., 2020) und unter der Verwendung von H/CS oder CPZ kam es zu der geringsten Rezidivrate. Die Studien zu den synthetischen Knochenersatzmaterialien bestehen aus kleinen Studienpopulation von insgesamt 43 bis 106 Teilnehmern mit zehn bis 47 Teilnehmern pro Intervention. Daher sollten die Ergebnisse dieser Studien unter Vorbehalt betrachtet werden. Dies gilt insbesondere für die Ergebnisse zu TEB, H/CS und CPZ (Hou et al., 2016). Da die Studienpopulationen bei diesen Auffüllmaterialien viel kleiner sind ($n= 10$ bis $n= 16$) als in anderen hier diskutierten Interventionen kann es hier mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einem Fehler der zweiten Art durch kleine Stichproben gekommen sein. Kleine Studienpopulation reduzieren die statistische Power der Studie und so auch die Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler zweiter Art).

In der Literatur gilt β -TCP als Goldstandard unter allen synthetischen Knochenersatzmaterialien, da es vor allem der anorganischen Struktur von Knochen am ehesten ähnelt (Feng et al., 2012; Laschke et al., 2009). Aufgrund seiner osteokonduktiven Eigenschaft dient β -TCP als Leitstruktur für neu gebildeten Knochen (Miron & Zhang, 2012). Allerdings wird die Resorptionszeit als kurz oder schwer absehbar beschrieben. Um einem zu schnellen Knochenabbau entgegenzuwirken, wird die zusätzliche Verwendung einer anderen Substanz mit längerer Resorptionszeit oder eine Osteosynthese bei lasttragenden Knochen empfohlen (Iaquinta et al., 2019). In Studien wird vermutet, dass das Remissionsausmaß von β -TCP unter anderem von der Läsionsgröße, der Menge an appliziertem β -TCP und dem Teilnehmeralter abhängt. Jüngere Teilnehmer mit kleinerer Knochenzyste zeigten in einigen Studien häufiger eine sehr gute Zystenheilung (Galois et al., 2002; Nicholas & Lange, 1994). Da nicht alle inkludierten Studien zur Behandlung mit β -TCP die Zystengröße und die Menge an appliziertem Material angegeben haben, war die Untersuchung eines möglichen Einflusses dieser Parameter auf die Zystenheilung in der vorliegenden Studie nicht möglich.

In einem *Literature Review* zur Behandlung mittels Kürettage und Knochenersatzmaterialien von Baghdadi und Arkader (2021) sind die Autoren der Meinung, dass die Intervention mit biologischen und synthetischem Auffüllmaterial vergleichbar gut ist, nur dass synthetisches Material weiterhin den Vorteil bringt, dass es unbegrenzt verfügbar ist (Baghdadi & Arkader, 2021; Nich & Hamadouche, 2011; Valtanen et al., 2021). Des Weiteren konnte eine weitere Studie mit 33 Teilnehmern zeigen, dass die Defektauffüllung mit synthetischem Knochenersatzmaterial die Rezidivrate senken kann (Nunziato et al., 2021). Beim Vergleich mit der Auffüllung mit biologischem Knochentransplantat zeigt eine Studie von Wu et al. (2018) insofern ein ähnliches Ergebnis, dass die Auffüllung mit synthetischem Knochenersatzmaterial tendenziell höhere Heilungsraten als mit biologischem Knochentransplantat aufweist. Der Studie zufolge konnte eine komplette Heilung der JKZ bei 57,1% der 42 Teilnehmer nach allogener Defektauffüllung und bei 64,3% der 42 Teilnehmer nach synthetischer Defektauffüllung erzielt werden. Es zeigte sich im vorliegenden *Systematic Review* mit 1147 JKZ eine deutlich größere Studienpopulation als in der Studie von Wu et al. (2018) mit 87 JKZ. Ausgeschlossen wurden nämlich von Wu et al. (2018), anders als in dem vorliegenden *Systematic Review*, alle JKZ ohne Risiko für eine pathologische Fraktur, asymptotische JKZ nach einer pathologischen Fraktur sowie JKZ mit fehlendem Nachweis in der

Bildgebung (Wu et al., 2018). Des Weiteren war das Durchschnittsalter bei Wu et al. (2018) mit 27,4 Jahren höher als in dem vorliegenden *Systematic Review*. In der Studie von Wu et al. (2018) waren die JKZ besonders am Femur und weniger im Humerus lokalisiert, während die JKZ in dem vorliegenden *Systematic Review* überwiegend am Humerus auftraten und weniger am Femur.

Zusammenfassend liegen zurzeit wenige Studien mit nur sehr kleinen Studienpopulationen zur Anwendung von synthetischen Knochenersatzmaterialien an Knochenzysten langer Röhrenknochen vor. Besonders der Vergleich von synthetischen und biologischen Auffüllmaterialien ist bisher nicht ausreichend untersucht worden, sodass hier ein Bedarf an weiteren klinischen Studien besteht. Eine zum Zeitpunkt der Datensynthese abgeschlossene klinische Studie zu Bioglas konnte nicht in die finale Analyse inkludiert werden, da noch keine publizierten Daten vorlagen. In zukünftigen *Systematic Reviews* sollten die Ergebnisse dieser Studie mitberücksichtigt werden, um auch Aussagen zu dem synthetischen Material Bioglas im Vergleich zu biologischem Knochenersatzmaterial treffen zu können. Insgesamt zeigen die Ergebnisse des vorliegenden *Systematic Reviews*, dass TEB unter allen untersuchten synthetischen Knochenersatzmaterialien unter Berücksichtigung der kleinen Studienpopulation zu der höchsten Heilungsrate bei niedrigster Rezidiv- und Komplikationsrate geführt hat.

4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat einen wachsenden Einfluss auf die Auswahl der Behandlung der primären Knochentumore (Charest-Morin et al., 2016). Jedoch zeigte sich im vorliegenden *Systematic Review*, dass dieser Endpunkt von keiner der eingeschlossenen Studien untersucht wurde. In einer Arbeit von Novais et al. (2014) zur Behandlung von AKZ am Becken wurde die Lebensqualität anhand des Short Form-36 Scores gemessen. Diese Studie zeigt, dass die Teilnehmer insgesamt ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität mit durchschnittlich 87,4% als hoch einstufen. Der Score setzt sich aus verschiedenen Domänen wie beispielsweise der Teilnahme an sozialen und sportlichen Aktivitäten, der Ausführung von Tätigkeiten im häuslichen oder dienstlichen Bereich sowie einer Schmerzskala zusammen (Ware, 2000). In zukünftigen Studien sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen höheren Stellenwert unter den zu untersuchenden Endpunkten haben, um auch die Perspektive der Teilnehmer mehr in die

Untersuchungen von Nutzen und Schaden der jeweiligen Interventionen zur Behandlung von JKZ und AKZ mit einfließen zu lassen.

4.7 Stärken & Schwächen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche auf multiplen Datenbanken und klinischen Studienregistern. Die Auswahl basiert auf Ein- und Ausschlusskriterien. Diese wurden durch Literaturvorrecherchen und durch Diskussionen im interdisziplinären Team sorgfältig zusammengestellt, um möglichst präzise Ergebnisse aus einem Forschungsfeld mit geringen Fallzahlen und diversen Behandlungsmöglichkeiten zu ziehen. Des Weiteren senkte dieses Vorgehen das Risiko für das Auftreten eines Publikationsbias.

Die Bewertung des Risikos für Bias ergab bei zwölf von 15 Beobachtungsstudien ein niedriges und in drei ein mittleres Risiko für Bias. Zwei von drei RCTs zeigten ein niedriges und eines ein überwiegend unklares Risiko für Bias. Daher lässt sich festhalten, dass die eingeschlossenen Studien überwiegend ein moderates bis niedriges Risiko für Bias ausweisen, was die Verlässlichkeit der Ergebnisse stärkt.

Es zeigte sich eine hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien in Bezug auf die Präsentation und die Art der Knochenläsionen. Bereits in der Volltextselektion mussten viele potenzielle Studien auf Grund der fehlenden histologischen Nachweise der JKZ und AKZ und der Lokalisation außerhalb der langen Röhrenknochen im Achsenskelett ausgeschlossen werden. Insbesondere durch die fehlende Differenzierung der Resultate in Bezug auf die genaue Lokalisation konnten viele potenzielle Studien nicht eingeschlossen werden. Dennoch erschien die Eingrenzung der Lokalisation der Knochenzysten auf langen Röhrenknochen klinisch als sehr relevant, da diese Knochen die häufigste Lokalisation der Knochenzysten darstellen. Trotz der großen Heterogenität der Interventionen und der kleinen Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien, konnte bei zwei RCTs eine quantitative Datenauswertung in Form einer Metaanalyse durchgeführt werden (Damron et al., 2013; Wang et al., 2013). Die hohe Heterogenität hatte jedoch den Nachteil, dass der Vergleich der weiteren eingeschlossenen Studien untereinander stark erschwert war. Durch die kleinen Populationen der einzelnen Interventionen unterlag das Ergebnis einem hohen Verzerrungsrisiko durch einen Fehler zweiter Art. Daher empfiehlt es sich, ferner überregionale Multicenter-Studien durchzuführen, um trotz der niedrigen Inzidenz und

Prävalenz der Knochenzysten Untersuchungen an größeren Studienpopulationen durchführen zu können.

Das interdisziplinäre Forschungsteam aus methodischer und klinischer Expertise half bei der Erstellung und Durchführung eines rigoros durchgeführten *Systematic Reviews* sowie dabei, die Ergebnisse dieses *Systematic Review* in den klinischen Kontext einzubetten, um möglichst viel Wissen für die Praxis zu generieren. Generell wird der Erforschung von Muskel-Skelett-Erkrankungen aufgrund der alternden Bevölkerung im Zuge des demografischen Wandels eine wichtige Bedeutung beigemessen. Dabei erfordert die Forschung in der Orthopädie aufgrund ihrer Komplexität eine interdisziplinäre Betrachtungsweise und Auseinandersetzung (Lu et al., 2009), die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch das multidisziplinäre Team gewährleistet werden konnte.

Grundsätzlich führten kleine Studienpopulationen dazu, dass bereits minimale Veränderungen in den Gruppen einen großen Effekt auf das Ergebnis der Gesamtpopulation haben (*small sample size effect*).

4.8 Publikationsbias

Publikationsbias stellt ein großes Risiko für die Validität von *Systematic Reviews* dar, welche besonders Studien mit kleinen Populationen inkludieren. Durch eine umfassende Literaturrecherche auf möglichst vielen Datenbanken, der Einhaltung des Protokolls und ausführlicher Beschreibung aller Abweichungen sollte das Publikationsbias klein gehalten worden sein. Allerdings war durch die große Heterogenität der eingeschlossenen Interventionen bei nicht ausreichender Anzahl an Studien pro Intervention eine Untersuchung des Publikationsbias nicht möglich. Das Risiko für Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden dadurch, dass eventuell nur Studien aus gewissen Regionen (z.B. Industrieländern) eingeschlossen wurden oder ausschließlich Studien in deutscher und englischer Sprache eingeschlossen wurden.

4.9 Aussicht für Praxis und Forschung

Biologische Auffüllmaterialien wie allogenes und autologes Knochentransplantat sind seit mehreren Jahrzehnten in diversen Studien untersucht worden und finden seitdem Anwendung im klinischen Alltag (Busch et al., 2021). Dabei hat sich autologes Knochentransplantat als Goldstandard bei der Defektauffüllung der Knochenzysten etabliert (Busch et al., 2021). Basierend auf den Ergebnissen in diesem *Systematic Review* erscheinen

Interventionen mit Defektauffüllung als empfehlenswert für die Praxis. Das gilt den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge insbesondere für die Auffüllung mit allogener Knochenspongiosa in gleichen Maßen wie für synthetische Knochenersatzmaterialien. Bei pathologischen Frakturen oder Knocheninstabilitäten, die beispielsweise nach einer operativen Versorgung der Knochenzyste zu befürchten sind, ist eine zusätzliche Nagelosteosynthese empfehlenswert. Als Kombinationsinterventionen haben sich den Ergebnissen des vorliegenden *Systematic Reviews* zufolge die Injektion von MPA als gleichermaßen gut geeignet erwiesen wie die Auffüllung mit allogener Knochenspongiosa. Jedoch sind die Ergebnisse dieses *Systematic Reviews* basierend auf Studien von häufig nur schwacher Evidenz.

Es besteht ein Bedarf an Studien höherer Evidenzlevel, die insbesondere die Interventionen und Auffüllmaterialien untersuchen, die im vorliegenden *Systematic Review* gute Ergebnisse in Bezug auf Heilungs-, Rezidiv- und Komplikationsraten gezeigt haben. In der Forschung bestehen außerdem noch Lücken beim grundsätzlichen Vergleich von Behandlungen mit und ohne Defektauffüllung. Aus dem Grund kann auch bisher keine eindeutige Empfehlung dazu ausgesprochen werden, ob und inwiefern eine Intervention mit Defektauffüllung zu höheren Heilungsraten führen kann als eine ohne. Außerdem bestehen aktuell sehr wenige Studien zum Vergleich zur Defektauffüllung mit biologischem versus synthetischem Auffüllmaterial. Im Hinblick auf die Ergebnisse dieses *Systematic Reviews* wird zwar die Verwendung von synthetischen Knochenersatzmaterialien wie TEB, H/CS und CPZ empfohlen, da diese die Heilungsrate mit größerer Wahrscheinlichkeit verbessern können, allerdings sollten für aussagekräftigere Empfehlungen mehr Untersuchungen mit synthetischem Auffüllmaterial bei der Behandlung von Knochenzysten durchgeführt werden. Dabei sollte der Fokus vermehrt auf Interventionsstudien mit größeren Stichproben in idealerweise randomisiert kontrollierter Form gelegt werden, um mit hoher Studienqualität repräsentativere Ergebnisse zu erhalten.

4.10 Schlussfolgerung

Insgesamt waren unter einer Defektauffüllung mit synthetischem Knochenersatzmaterial tendenziell bessere Heilungsraten der JKZ und AKZ zu verzeichnen als bei der Verwendung von biologischem Knochenransplantat. Allerdings stellt die Frage nach der Durchführung einer isolierten oder mehrerer kombinierter Interventionen, die der optimalen Versorgung der Knochenzyste am nächsten kommen, nach wie vor eine große Herausforderung dar. Aufgrund des seltenen Auftretens der Knochenzysten fand sich eine große klinische und methodische Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Beim Vergleich von Interventionen mit und ohne Auffüllmaterial zeigten sich bei Interventionen mit Auffüllmaterial bessere Heilungsergebnisse. Bei der Entscheidung für die Art des biologischen Knochenransplantates zeigten die Ergebnisse, dass allogenes Knochenransplantat dem autologen in Heilungs- und Rezidivrate überlegen scheint. Besonders die Verwendung allogener Knochenwürfel und -granulate war mit den geringsten Risiken für Rezidive und Komplikationen assoziiert. Eine Senkung des Rezidivrisikos wurde bei latenten epiphysenfernen Zysten, die nicht an kurzen Röhrenknochen lokalisiert gewesen sind, beobachtet. Dabei gingen große JKZ der Röhrenknochen, besonders der Fibula, häufiger mit niedrigeren Heilungsraten einher als kleinere Läsionen.

Abschließend lässt sich folglich sagen, dass grundsätzlich kleine epiphysenferne Knochenzysten mit einem niedrigen Aktivitätsgrad eher zur Ausheilung ohne Therapieversagen neigen als andere. Dabei wurden die höchsten Heilungsraten unter Defektauffüllung mit synthetischem Knochenersatzmaterial und die geringsten Rezidiv- und Komplikationsraten unter Auffüllung mit allogener Knochenwürfel und -granulate beobachtet. Letztendlich scheint bei der biologischen Defektauffüllung die zusätzliche Nagelosteosynthese zur Senkung des Rezidivrisikos durch Förderung der mechanischen Stabilität basierend auf den Ergebnissen empfehlenswert zu sein.

5 Literaturverzeichnis

- Aarvold, A., Smith, J. O., Tayton, E. R., Edwards, C. J., Fowler, D. J., Gent, E. D [Edward D.] & Oreffo, R. O. C. (2012). The role of osteoblast cells in the pathogenesis of unicameral bone cysts. *Journal of children's orthopaedics*, 6(4), 339–346.
<https://doi.org/10.1007/s11832-012-0419-x>
- Aiba, H., Kobayashi, M [Masaaki], Waguri-Nagaya, Y., Goto, H., Mizutani, J., Yamada, S., Okamoto, H., Nozaki, M., Mitsui, H., Miwa, S., Kobayashi, M [Makoto], Endo, K., Saito, S., Goto, T. & Otsuka, T. (2018). Treatment of simple bone cysts using endoscopic curettage: a case series analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 13(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0869-z>
- Akatsu, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Imamura, K., Yamaguchi, A., Sato, K., Nagata, N. & Suda, T. (1991). Role of prostaglandins in interleukin-1-induced bone resorption in mice in vitro. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 6(2), 183–189.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.5650060212>.
- Alhumaid, I. & Abu-Zaid, A. (2019). Denosumab Therapy in the Management of Aneurysmal Bone Cysts: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, 11(1), e3989.
<https://doi.org/10.7759/cureus.3989>
- Ambacher, T., Maurer, F. & Weise, K. (1999). Spontanheilung einer juvenilen Knochenzyste der Tibia nach pathologischer Fraktur [Spontaneous healing of a juvenile bone cyst of the tibia after pathological fracture]. *Der Unfallchirurg*, 102(12), 972–974.
<https://doi.org/10.1007/s001130050512>
- Andreani, L., Shytaj, S., Neri, E., Cosseddu, F., D'Arienzo, A. & Capanna, R [Rodolfo] (2020). Bone Marrow Concentrate in the Treatment of Aneurysmal Bone Cysts: A Case Series Study. *Stem cells international*, 2020, 8898145.
<https://doi.org/10.1155/2020/8898145>
- Baghdadi, S. & Arkader, A. (2021). Unicameral Bone Cysts: Treatment Rationale and Approach. *Journal of the Pediatric Orthopaedic Society of North America*, 3(2).
<https://doi.org/10.55275/JPOSNA-2021-267>
- Bavan, L., Wijendra, A. & Kothari, A. (2021). Efficacy of treatment interventions for primary aneurysmal bone cysts: a systematic review. *Bone & joint open*, 2(2), 125–133.
<https://doi.org/10.1302/2633-1462.22.BJO-2020-0168>
- Bukva, B., Vrgoč, G., Abramović, D., Dučić, S., Brkić, I. & Čengić, T. (2019). TREATMENT OF UNICAMERAL BONE CYSTS IN CHILDREN: A COMPARATIVE STUDY. *Acta clinica Croatica*, 58(3), 403–409.
<https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.01>
- Busch, A., Wegner, A., Haversath, M. & Jäger, M. (2021). Knochenersatzmaterialien in der orthopädischen Chirurgie: von der aktuellen Situation zu künftigen Entwicklungen [Bone Substitutes in Orthopaedic Surgery: Current Status and Future Perspectives]. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 159(3), 304–313.
<https://doi.org/10.1055/a-1073-8473>
- Campbell, M., McKenzie, J. E., Sowden, A., Katikireddi, S. V., Brennan, S. E., Ellis, S., Hartmann-Boyce, J., Ryan, R., Shepperd, S., Thomas, J., Welch, V. & Thomson, H. (2020). Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, l6890. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>
- Canavese, F., Wright, J. G., Cole, W. G. & Hopyan, S. (2011). Unicameral bone cysts: comparison of percutaneous curettage, steroid, and autologous bone marrow injections. *Journal of pediatric orthopaedics*, 31(1), 50–55.
<https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e3181ff7510>

- Capanna, R [R.], Dal Monte, A., Gitelis, S. & Campanacci, M. (1982). The natural history of unicameral bone cyst after steroid injection. *Clinical orthopaedics and related research*(166), 204–211.
- Chan, A.-W. & Altman, D. G. (2005). Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7494), 753. <https://doi.org/10.1136/bmj.38356.424606.8F>
- Chang, C. H., Stanton, R. P. & Glutting, J. (2002). Unicameral bone cysts treated by injection of bone marrow or methylprednisolone. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 84(3), 407–412. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.84b3.12115>
- Charest-Morin, R., Dea, N. & Fisher, C. G. (2016). Health-Related Quality of Life After Spine Surgery for Primary Bone Tumour. *Current treatment options in oncology*, 17(2), 9. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0383-z>
- Chigira, M., Maehara, S., Arita, S. & Udagawa, E. (1983). The aetiology and treatment of simple bone cysts. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 65(5), 633–637. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.65B5.6643570>.
- Cho, Seo, S. H., Park, S. H., Park, J. H., Shin, D. S. & Park, I. H. (2012). Minimal invasive surgery for unicameral bone cyst using demineralized bone matrix: a case series. *BMC musculoskeletal disorders*, 13, 134. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-134>
- Cho, H. S., Oh, J. H., Kim, H.-S., Kang, H. G. & Lee, S. H. (2007). Unicameral bone cysts: a comparison of injection of steroid and grafting with autologous bone marrow. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 89(2), 222–226. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B2.18116>
- COHEN, J. (1970). Etiology of Simple Bone Cyst. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 52(7), 1493–1497. <https://doi.org/10.2106/00004623-197052070-00030>
- Cottalorda, J., Kohler, R., Sales de Gauzy, J., Chotel, F., Mazda, K., Lefort, G., Louahem, D., Bourelle, S. & Dimeglio, A. (2004). Epidemiology of aneurysmal bone cyst in children: a multicenter study and literature review. *Journal of pediatric orthopedics. Part B*, 13(6), 389–394. <https://doi.org/10.1097/01202412-200411000-00008>
- Damron, T. A., Lisle, J., Craig, T., Wade, M., Silbert, W. & Cohen, H. (2013). Ultraporous β -tricalcium phosphate alone or combined with bone marrow aspirate for benign cavitory lesions: comparison in a prospective randomized clinical trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 95(2), 158–166. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00181>
- Deventer, N [Niklas], Deventer, N [Nils], Gosheger, G., Vaal, M. de, Vogt, B. & Budny, T. (2021). Current strategies for the treatment of solitary and aneurysmal bone cysts: A review of the literature. *Journal of bone oncology*, 30, 100384. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2021.100384>
- Di Bella, C., Dozza, B., Frisoni, T., Cevolani, L. & Donati, D. (2010). Injection of demineralized bone matrix with bone marrow concentrate improves healing in unicameral bone cyst. *Clinical orthopaedics and related research*, 468(11), 3047–3055. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1430-5>
- Donaldson, S., Chundamala, J., Yandow, S. & Wright, J. G. (2010). Treatment for unicameral bone cysts in long bones: an evidence based review. *Orthopedic reviews*, 2(1), e13. <https://doi.org/10.4081/or.2010.e13>
- Donaldson, S. & Wright, J. G. (2015). Simple bone cysts: better with age? *Journal of pediatric orthopedics*, 35(1), 108–114. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000336>
- Dong, C., Klimek, P., Abächerli, C., Rosa, V. de & Krieg, A. H. (2020). Percutaneous cyst aspiration with injection of two different bioresorbable bone cements in treatment of simple bone cyst. *Journal of children's orthopaedics*, 14(1), 76–84. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.14.190155>

- Dormans, J. P. & Pill, S. G. (2002). Fractures through bone cysts: unicameral bone cysts, aneurysmal bone cysts, fibrous cortical defects, and nonossifying fibromas. *Instructional course lectures*, 51, 457–467.
- Dormans, J. P., Sankar, W. N., Moroz, L. & Erol, B. (2005). Percutaneous intramedullary decompression, curettage, and grafting with medical-grade calcium sulfate pellets for unicameral bone cysts in children: a new minimally invasive technique. *Journal of pediatric orthopedics*, 25(6), 804–811. <https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000184647.03981.a5>
- Doss, V. T., Weaver, J., Didier, S. & Arthur, A. S. (2014). Serial endovascular embolization as stand-alone treatment of a sacral aneurysmal bone cyst. *Journal of neurosurgery. Spine*, 20(2), 234–238. <https://doi.org/10.3171/2013.11.SPINE13412>.
- Erol, B., Onay, T., Topkar, O. M., Tokyay, A., Aydemir, A. N. & Okay, E. (2017). A comparative study for the treatment of simple bone cysts of the humerus: open curettage and bone grafting either without instrumentation or with intramedullary nailing. *Journal of pediatric orthopedics. Part B*, 26(1), 5–13. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000353>
- Faber, J. & Fonseca, L. M. (2014). How sample size influences research outcomes. *Dental press journal of orthodontics*, 19(4), 27–29. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.4.027-029.ebo>
- Feng, Y.-F., Wang, L., Li, X [Xiang], Ma, Z.-S., Zhang, Y., Zhang, Z.-Y. & Lei, W. (2012). Influence of architecture of β -tricalcium phosphate scaffolds on biological performance in repairing segmental bone defects. *PloS one*, 7(11), e49955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049955>
- Flont, P., Kolacinska-Flont, M. & Niedzielski, K. (2013). A comparison of cyst wall curettage and en bloc excision in the treatment of aneurysmal bone cysts. *World journal of surgical oncology*, 11, 109. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-109>
- Galois, L., Mainard, D. & Delagoutte, J. (2002). Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. *International orthopaedics*, 26(2), 109–115. <https://doi.org/10.1007/s00264-001-0329-x>
- Gösling, T. & Hillmann, A. (2014). Benigne Knochentumoren [Benign bone tumors]. *Der Unfallchirurg*, 117(10), 862. <https://doi.org/10.1007/s00113-014-2575-6>
- Grgurevic, L., Oppermann, H., Pecin, M., Erjavec, I., Capak, H., Pauk, M., Karlovic, S., Kufner, V., Lipar, M., Bubic Spoljar, J., Bordukalo-Niksic, T., Maticic, D., Peric, M., Windhager, R [Reinhard], Sampath, T. K. & Vukicevic, S. (2019). Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 6 Delivered Within Autologous Blood Coagulum Restores Critical Size Segmental Defects of Ulna in Rabbits. *JBMR plus*, 3(5), e10085. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10085>
- Hagmann, S., Eichhorn, F., Moradi, B., Gotterbarm, T., Dreher, T., Lehner, B. & Zeifang, F. (2011). Mid- and long-term clinical results of surgical therapy in unicameral bone cysts. *BMC musculoskeletal disorders*, 12, 281. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-281>
- Haidar, S. G., Culliford, D. J., Gent, E. D [Edward David] & Clarke, N. M. P. (2011). Distance from the growth plate and Its relation to the outcome of unicameral bone cyst treatment. *Journal of children's orthopaedics*, 5(2), 151–156. <https://doi.org/10.1007/s11832-010-0323-1>
- Hammoud, S., Weber, K. & McCarthy, E. F. (2005). Unicameral Bone Cysts of the Pelvis: A Study of 16 Cases. *The Iowa Orthopaedic Journal*, 25, 69–74.
- Higgins, J. P. T. (Hrsg.). (2020). *Cochrane book series. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Second edition). Wiley-Blackwell.
- Higgins, J. P. T. & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*, 21(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>

- Higuchi, T., Yamamoto, N., Shirai, T., Hayashi, K., Takeuchi, A., Kimura, H., Miwa, S., Abe, K., Taniguchi, Y. & Tsuchiya, H. (2018). Treatment outcomes of the simple bone cyst: A comparative study of 2 surgical techniques using artificial bone substitutes. *Medicine*, 97(18), e0572. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010572>
- Hou, Wu, Z., Xing, J., Wu, X., Luo, F., Xie, Z., Wang, X. & Xu, J. (2016). Tissue-engineered bone treating simple bone cyst--a new strategy. *The Journal of surgical research*, 200(2), 544–551. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.09.032>
- Hou, H.-Y., Wu, K., Wang, C.-T., Chang, S.-M., Lin, W.-H. & Yang, R.-S. (2010). Treatment of unicameral bone cyst: a comparative study of selected techniques. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 92(4), 855–862. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00607>
- Hou, H.-Y., Wu, K., Wang, C.-T., Chang, S.-M., Lin, W.-H. & Yang, R.-S. (2011). Treatment of unicameral bone cyst: surgical technique. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 93 Suppl 1, 92–99. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01123>
- Hung, Y. P., Bredella, M. A., Lobmaier, I. V. K., Lozano-Calderón, S. A., Rosenberg, A. E. & Nielsen, G. P. (2022). Aneurysmal bone cyst and osteoblastoma after neoadjuvant denosumab: histologic spectrum and potential diagnostic pitfalls. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 130(4), 206–214. <https://doi.org/10.1111/apm.13211>
- Iaquinta, M. R., Mazzoni, E., Manfrini, M., D'Agostino, A., Trevisiol, L., Nocini, R., Trombelli, L., Barbanti-Brodano, G., Martini, F. & Tognon, M. (2019). Innovative Biomaterials for Bone Regrowth. *International journal of molecular sciences*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030618>.
- Ibrahim, T., Howard, A. W., Murnaghan, M. L. & Hopyan, S. (2012). Percutaneous curettage and suction for pediatric extremity aneurysmal bone cysts: is it adequate? *Journal of pediatric orthopedics*, 32(8), 842–847. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e31825d3619>
- Jaffé, H. L. (1942). Solitary unicameral bone cyst. *Archives of Surgery*, 44(6), 1004. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1942.01210240043003>
- Jamshidi, K., Mirkazemi, M., Izanloo, A. & Mirzaei, A. (2018). Locking plate and fibular strut-graft augmentation in the reconstruction of unicameral bone cyst of proximal femur in the paediatric population. *International orthopaedics*, 42(1), 169–174. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3648-2>
- Kadhim, M., Sethi, S. & Thacker, M. M. (2016). Unicameral Bone Cysts in the Humerus: Treatment Outcomes. *Journal of pediatric orthopedics*, 36(4), 392–399. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000462>
- Kadhim, M., Thacker, M., Kadhim, A. & Holmes, L. (2014). Treatment of unicameral bone cyst: systematic review and meta analysis. *Journal of children's orthopaedics*, 8(2), 171–191. <https://doi.org/10.1007/s11832-014-0566-3>
- Kaji, H., Sugimoto, T., Kanatani, M., Fukase, M., Kumegawa, M. & Chihara, K. (1996). Prostaglandin E2 stimulates osteoclast-like cell formation and bone-resorbing activity via osteoblasts: role of cAMP-dependent protein kinase. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 11(1), 62–71. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110110>
- Kanellopoulos, A. D., Mavrogenis, A. F [Andreas F.], Papagelopoulos, P. J. & Soucacos, P. N. (2007). Elastic intramedullary nailing and DBM-bone marrow injection for the treatment of simple bone cysts. *World journal of surgical oncology*, 5, 111. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-111>
- Kim, M.-C., Joo, S.-D. & Jung, S.-T. (2018). The role of fractures on pathologic bone in healing of proximal humerus unicameral bone cysts. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*, 26(2), 2309499018778366. <https://doi.org/10.1177/2309499018778366>

- Komiya, S., Minamitani, K., Sasaguri, Y., Hashimoto, S., Morimatsu, M. & Inoue, A. (1993). Simple bone cyst. Treatment by trepanation and studies on bone resorptive factors in cyst fluid with a theory of its pathogenesis. *Clinical orthopaedics and related research*(287), 204–211.
- Laschke, M. W., Strohe, A., Scheuer, C., Eglin, D., Verrier, S., Alini, M., Pohlemann, T. & Menger, M. D. (2009). In vivo biocompatibility and vascularization of biodegradable porous polyurethane scaffolds for tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 5(6), 1991–2001. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.02.006>
- Lehner, B., Bernd, L. & Ewerbeck, V. (2018). Knochen- und Weichteiltumoren – Schritt für Schritt. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, 13(04), 331–335. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101729>
- Leithner, A [A.], Windhager, R [R.], Lang, S., Haas, O. A., Kainberger, F. & Kotz, R [R.] (1999). Aneurysmal bone cyst. A population based epidemiologic study and literature review. *Clinical orthopaedics and related research*(363), 176–179.
- Li, W., Xu, R., Du, M. & Chen, H. (2016). Comparison of titanium elastic intramedullary nailing versus injection of bone marrow in treatment of simple bone cysts in children: a retrospective study. *BMC musculoskeletal disorders*, 17(1), 343. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1184-7>
- Lisy, K. & Porritt, K. (2016). Narrative Synthesis. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 14(4), 201. <https://doi.org/10.1097/01.XEB.0000511348.97198.8c>
- Liu, Q., He, H., Zeng, H., Yuan, Y., Wang, Z [Zhiwei], Tong, X. & Luo, W. (2019). Active unicameral bone cysts: control firstly, cure secondly. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 14(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1326-3>
- Lokiec, F. & Wientroub, S. (1998). Simple bone cyst: etiology, classification, pathology, and treatment modalities. *Journal of pediatric orthopedics. Part B*, 7(4), 262–273.
- Lu, C., Buckley, J. M., Colnot, C., Marcucio, R. & Miclau, T. (2009). Basic research in orthopedic surgery: Current trends and future directions. *Indian journal of orthopaedics*, 43(4), 318–323. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.55969>
- Mankin, H. J., Hornicek, F. J., Ortiz-Cruz, E., Villafuerte, J. & Gebhardt, M. C. (2005). Aneurysmal bone cyst: a review of 150 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(27), 6756–6762. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.15.255>
- Mascard, E., Gomez-Brouchet, A. & Lambot, K. (2015). Bone cysts: unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*, 101(1 Suppl), S119-27. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.06.031>
- Mavčič, B., Saraph, V., Gilg, M. M., Bergovec, M., Breclj, J. & Leithner, A [Andreas] (2019). Comparison of three surgical treatment options for unicameral bone cysts in humerus. *Journal of pediatric orthopedics. Part B*, 28(1), 51–56. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000518>
- Miron, R. J. & Zhang, Y. F. (2012). Osteoinduction: a review of old concepts with new standards. *Journal of dental research*, 91(8), 736–744. <https://doi.org/10.1177/0022034511435260>.
- Murphy, A. & Morgan, M. (2005). Lodwick classification of lytic bone lesions. In *Radiopaedia.org*. Radiopaedia.org. <https://doi.org/10.53347/rID-33206>
- Neer, C. S., Francis, K. C., Marcove, R. C., Terz, J. & Carbonara, P. N. (1966). Treatment of unicameral bone cyst. A follow-up study of one hundred seventy-five cases. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 48(4), 731–745.
- Nich, C. & Hamadouche, M. (2011). Synthetic Bone Grafts: Clinical Use. In *Comprehensive Biomaterials* (S. 335–347). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-055294-1.00214-2>

- Nicholas, R. W. & Lange, T. A. (1994). Granular tricalcium phosphate grafting of cavitory lesions in human bone. *Clinical orthopaedics and related research*(306), 197–203.
- Noordin, S., Allana, S., Umer, M., Jamil, M., Hilal, K. & Uddin, N. (2018). Unicameral bone cysts: Current concepts. *Annals of medicine and surgery (2012)*, 34, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.06.005>
- Novais, E. N., Zimmerman, A. K., Lewallen, L. W., Rose, P. S., Sim, F. H. & McIntosh, A. L. (2014). Functional outcomes and quality of life following surgical treatment of aneurysmal bone cysts of the pelvis in children. *Journal of children's orthopaedics*, 8(3), 281–288. <https://doi.org/10.1007/s11832-014-0588-x>
- Nunziato, C., Williams, J. & Williams, R. (2021). Synthetic Bone Graft Substitute for Treatment of Unicameral Bone Cysts. *Journal of pediatric orthopedics*, 41(1), e60–e66. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001680>
- Oppenheim, W. L. & Galleno, H. (1984). Operative treatment versus steroid injection in the management of unicameral bone cysts. *Journal of pediatric orthopedics*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/01241398-198401000-00001>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Palmer, W., Crawford-Sykes, A. & Rose, R. E. C. (2008). Donor site morbidity following iliac crest bone graft. *The West Indian medical journal*, 57(5), 490–492.
- Palmerini, E., Ruggieri, P [Pietro], Angelini, A., Boriani, S., Campanacci, D., Milano, G. M., Cesari, M., Paioli, A., Longhi, A., Abate, M. E., Scoccianti, G., Terzi, S., Trovarelli, G., Franchi, A., Picci, P., Ferrari, S., Leopardi, M. P. & Pierini, M. (2018). Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: A case series with preliminary results. *Tumori*, 104(5), 344–351. <https://doi.org/10.1177/0300891618784808>
- Pretell-Mazzini, J., Murphy, R. F., Kushare, I. & Dormans, J. P. (2014). Unicameral bone cysts: general characteristics and management controversies. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 22(5), 295–303. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-22-05-295>
- Rajasekaran, R. B., Krishnamoorthy, V. & Gulia, A. (2022). Unicameral Bone Cysts: Review of Etiopathogenesis and Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian journal of orthopaedics*, 56(5), 741–751. <https://doi.org/10.1007/s43465-022-00607-6>
- Randolph-Quinney, P. S., Williams, S. A., Steyn, M., Meyer, M. R., Smilg, J. S., Churchill, S. E., Odes, E. J., Augustine, T., Tafforeau, P. & Berger, L. R. (2016). Osteogenic tumour in Australopithecus sediba: Earliest hominin evidence for neoplastic disease. *South African Journal of Science*, 112(7/8), 7. <https://doi.org/10.17159/sajs.2016/20150470>
- Rapp, Svoboda, D., Wessel, L. M. & Kaiser, M. M. (2011). Elastic Stable Intramedullary Nailing (ESIN), Orthoss® and Gravitational Platelet Separation--System (GPS®): an effective method of treatment for pathologic fractures of bone cysts in children. *BMC musculoskeletal disorders*, 12, 45. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-45>
- Rapp, T. B., Ward, J. P. & Alaia, M. J. (2012). Aneurysmal bone cyst. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 20(4), 233–241. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-20-04-233>
- Rieger, S. & Dickschas, J. (2016). Perkutane Sklerotherapie mit Polidocanol : Erfolgreiche Rezidivtherapie einer kindlichen aneurysmatischen Knochenzyste [Percutaneous sclerotherapy with polidocanol : Successful relapse therapy of infantile aneurysmal

- bone cyst]. *Der Unfallchirurg*, 119(9), 781–784. <https://doi.org/10.1007/s00113-016-0192-2>
- Rossi, G., Mavrogenis, A. F [A. F.], Rimondi, E., Ciccarese, F., Tranfaglia, C., Angelelli, B., Fiorentini, G., Bartalena, T., Errani, C., Ruggieri, P [P.] & Mercuri, M. (2011). Selective arterial embolisation for bone tumours: experience of 454 cases. *La Radiologia medica*, 116(5), 793–808. <https://doi.org/10.1007/s11547-011-0670-0>
- Rupp, M., Kerschbaum, M., Klute, L., Frank, L. & Alt, V. (2021). Knochentransplantation oder Biomaterial? : Eine Analyse von 99.863 Operationen in Orthopädie und Unfallchirurgie aus dem Jahr 2018 in Deutschland [Bone transplantation or biomaterials? : An analysis of 99,863 surgical procedures in orthopedic and trauma surgery in Germany from 2018]. *Der Unfallchirurg*, 124(2), 146–152. <https://doi.org/10.1007/s00113-020-00861-z>
- Sarri, G., Paterno, E., Yuan, H., Guo, J. J., Bennett, D., Wen, X., Zullo, A. R., Largent, J., Panaccio, M., Gokhale, M., Moga, D. C., Ali, M. S. & Debray, T. P. A. (2022). Framework for the synthesis of non-randomised studies and randomised controlled trials: a guidance on conducting a systematic review and meta-analysis for healthcare decision making. *BMJ evidence-based medicine*, 27(2), 109–119. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111493>
- Schmucker, C., Nothacker, M., Rücker, G., Musche-Borowski, C., Kopp, I. & Meerpohl, J. J. (2016). *Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung*.
- Shindell, R., Huurman, W. W., Lippiello, L. & Connolly, J. F. (1989). Prostaglandin levels in unicameral bone cysts treated by intralesional steroid injection. *Journal of pediatric orthopedics*, 9(5), 516–519. <https://doi.org/10.1097/01241398-198909010-00003>
- Soldner, E. & Herr, G. (2001). Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. *Trauma und Berufskrankheit*, 3(4), 256–269. <https://doi.org/10.1007/s10039-001-0503-9>
- Sterne, J. A. & Egger, M. (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *Journal of clinical epidemiology*, 54(10), 1046–1055. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00377-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00377-8)
- Stevens, K. J. & Stevens, J. A. (2023). *StatPearls: Aneurysmal Bone Cysts*.
- Strohm, J. A., Strohm, P. C., Kühle, J., Schmal, H. & Zwingmann, J. (2022). Management of juvenile and aneurysmal bone cysts: a systematic literature review with meta-analysis. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1007/s00068-022-02077-9>
- Subramanian, S., Kemp, A. K. & Viswanathan, V. K. (2023). *StatPearls: Bone Cyst*.
- Sung, A. D., Anderson, M. E., Zurakowski, D., Hornicek, F. J. & Gebhardt, M. C. (2008). Unicameral bone cyst: a retrospective study of three surgical treatments. *Clinical orthopaedics and related research*, 466(10), 2519–2526. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0407-0>
- Syvänen, J., Nietosvaara, Y [Y.], Kohonen, I [I.], Koskimies, E., Haara, M., Korhonen, J., Pajulo, O. & Helenius, I [I.] (2018). Treatment of Aneurysmal Bone Cysts with Bioactive Glass in Children. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, 107(1), 76–81. <https://doi.org/10.1177/1457496917731185>
- Syvänen, J., Serlo, W., Jalkanen, J., Kohonen, I [Ia], Raitio, A., Nietosvaara, Y [Yrjänä] & Helenius, I [Ilkka] (2023). Allograft Versus Bioactive Glass (BG-S53P4) in Pediatric Benign Bone Lesions: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 105(9), 659–666. <https://doi.org/10.2106/JBJS.22.00716>

- Teoh, K. H., Watts, A. C., Chee, Y.-H., Reid, R. & Porter, D. E. (2010). Predictive factors for recurrence of simple bone cyst of the proximal humerus. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*, 18(2), 215–219. <https://doi.org/10.1177/230949901001800216>
- Tsagozis, P. & Brosjö, O. (2015). Current Strategies for the Treatment of Aneurysmal Bone Cysts. *Orthopedic reviews*, 7(4), 6182. <https://doi.org/10.4081/or.2015.6182>
- Valtanen, R. S., Yang, Y. P., Gurtner, G. C., Maloney, W. J. & Lowenberg, D. W. (2021). Synthetic and Bone tissue engineering graft substitutes: What is the future? *Injury*, 52 Suppl 2, S72-S77. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.07.040>
- Varshney, M. K., Rastogi, S., Khan, S. A. & Trikha, V. (2010). Is sclerotherapy better than intralesional excision for treating aneurysmal bone cysts? *Clinical orthopaedics and related research*, 468(6), 1649–1659. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1144-8>
- Wang, Z [Zhen], Guo, Z., Bai, H., Li, J., Li, X [Xiangdong], Chen, G. & Lu, J. (2013). Clinical evaluation of β -TCP in the treatment of lacunar bone defects: a prospective, randomized controlled study. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 33(4), 1894–1899. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.12.041>
- Ware, J. E. (2000). SF-36 health survey update. *Spine*, 25(24), 3130–3139. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00008>
- Watanabe, H., Arita, S. & Chigira, M. (1994). Aetiology of a simple bone cyst. A case report. *International orthopaedics*, 18(1), 16–19. <https://doi.org/10.1007/BF00180172>
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V [V.], Losos, M. & Tugwell, P. (2000). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*.
- Willert, H.-G. & Enderle, A. (2001). Die temporäre Zementplombe zur Behandlung gelenknaher osteolytischer Knochenläsionen. *Operative Orthopädie und Traumatologie*, 13(2), 137–150. <https://doi.org/10.1007/PL00002278>
- Windhager, R [R.], Hobusch, G. M. & Matzner, M. (2017). Allogene Transplantate für biologische Rekonstruktionen von Knochendefekten [Allogeneic transplants for biological reconstruction of bone defects]. *Der Orthopäde*, 46(8), 656–664. <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3452-0>
- Wright, J. G., Yandow, S., Donaldson, S. & Marley, L. (2008). A randomized clinical trial comparing intralesional bone marrow and steroid injections for simple bone cysts. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 90(4), 722–730. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.00620>
- Wu, P.-K., Chen, C.-F., Chen, C.-M., Tsai, S.-W., Cheng, Y.-C., Chang, M.-C. & Chen, W.-M. (2018). Grafting for bone defects after curettage of benign bone tumor - Analysis of factors influencing the bone healing. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 81(7), 643–648. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.08.024>
- Zehetgruber, H., Bittner, B., Gruber, D., Krepler, P., Trieb, K., Kotz, R [Rainer] & Dominkus, M. (2005). Prevalence of aneurysmal and solitary bone cysts in young patients. *Clinical orthopaedics and related research*, 439, 136–143. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000173256.85016.c4>
- Zhang, Wang, Z [ZhongLiang] & Zhang, Z. (2019). Comparison of curettage and bone grafting combined with elastic intramedullary nailing vs curettage and bone grafting in the treatment of long bone cysts in children. *Medicine*, 98(25), e16152. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016152>
- Zhang, P., Zhu, N., Du, L., Zheng, J., Hu, S. & Xu, B. (2020). Treatment of simple bone cysts of the humerus by intramedullary nailing and steroid injection. *BMC musculoskeletal disorders*, 21(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-3054-6>
- Zhou, J., Ning, S., Su, Y. & Liu, C. (2021). Elastic intramedullary nailing combined with methylprednisolone acetate injection for treatment of unicameral bone cysts in

children: a retrospective study. *Journal of children's orthopaedics*, 15(1), 55–62.
<https://doi.org/10.1302/1863-2548.15.200184>

Anhang

Appendix 1 – Protokoll

Systematic review protocol examining clinical and radiological results of juvenile and aneurysmal bone cysts depending on the surgical method and the anatomical site

Title:

A systematic review and meta-analysis: Juvenile and aneurysmal bone cysts - clinical and radiological results depending on the surgical method and the anatomical site.

Registration:

Open Science Framework Registration DOI: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/UQRH9>

Authors:

Keriman Palaz

Department of Orthopedics and Traumatology, Medical Faculty, University of Düsseldorf,
Düsseldorf, Germany

Keriman.palaz@uni-duesseldorf.de

Leoni Fegter

Department of Orthopedics and Traumatology, Medical Faculty, University of Düsseldorf,
Düsseldorf, Germany

Leoni.fegter@uni-duesseldorf.de

PD Dr. med. Bernd Bittersohl

Department of Orthopedics and Traumatology, Medical Faculty, University of Düsseldorf,
Düsseldorf, Germany

bernd.bittersohl@med.uni-duesseldorf.de

Professor Dr. med. Bettina Westhoff

Department of Orthopedics and Traumatology, Medical Faculty, University of Düsseldorf,
Düsseldorf, Germany

bettina.westhoff@med.uni-duesseldorf.de

Dr. med. Daniel Abrar

Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University of Düsseldorf,
Düsseldorf, Germany

danielbenjamin.abrar@med.uni-duesseldorf.de

Anne Neubert

Department of Orthopedics and Traumatology, Medical Faculty, University of Düsseldorf,
Düsseldorf, Germany

TraumaEvidence@ German Society of Traumatology, Berlin Germany

anne.neubert@med.uni-duesseldorf.de

Support with literature research:

Coursera course: “Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis,” August 30, 2020

MedRSD: “Understanding Science - Basics and Application,” November 11, 2020

MedRSD: “Using and Doing Science,” December 4, 2020

1. Introduction

Aneurysmal and juvenile bone cysts are benign bone tumors that occur predominantly in the growth phase during childhood and adolescence (Zehetgruber, 2005). The aneurysmal bone cyst (ABC) is a cystic, blood-filled bone lesion with aneurysmal bone expansion and histological evidence of multi-nucleated osteoclast-like giant cells (Kaiser, 2019). The juvenile bone cyst (JBC) has a clear yellowish cyst content (Hillmann, von Kunow, & Gösling, 2018). The JBC occurs predominantly on the long tubular bones such as the proximal humerus and femur, but may also be located on the calcaneus, pelvis, or ribs. In 50% or more, ABCs occur in the long tubular bones. However, they are also localized in the vertebral bodies and the pelvis (Mascard, Gomez-Brouchet, & Lambot, 2015). Whereas simple bone cysts are typically located at the diaphysis of bones: “[...] simple bone cysts may be found on the diaphysis, where they are large, multicameral and only slightly expansive.” (Mascard, Gomez-Brouchet, & Lambot, 2015, p. 120). There is no clear consensus on the etiology of both cysts. According to the current knowledge, ABCs are no neoplasm but an intra-osseous drainage disorder with secondary development of a cyst. Postulated triggers are arteriovenous malformations, trauma, and venous outflow disorders (Stevens, 2020; Mascard, Gomez-Brouchet, & Lambot, 2015). Furthermore, genetic studies showed translocation of the TRE17 / USP6 locus. This transfer of genetic information on chromosomes prevents the maturation of osteoblasts (Kaiser, 2019). The

etiology of JBCs is still not sufficiently understood (Hillmann, von Kunow, & Gösling, 2018). ABCs occur especially in females younger than 20 years (Frangen, 2007). It is known that JBCs account for approximately 3% of all benign bone tumors, whereas ABCs appear less often (Zehetgruber, 2005); Mascard, Gomez-Brouchet, & Lambot, 2015). However, due to their locally expansive-aggressive growth, they cause more clinical complaints than the JBC. JBCs grow more slowly and, hence, remain initially asymptomatic. Over time, the JBC is often diagnosed secondly in the context of a spontaneous fracture (Mascard, Gomez-Brouchet, & Lambot, 2015; Kaiser, 2019). In terms of growth, both entities are graded according to the classification of Enneking and Lodwick. The vast majority of JBCs can be assigned to Lodwick Grade IA-B, i.e., slowly growing and respecting anatomical borders (Hillmann, von Kunow, & Gösling, 2018; Lodwick et al., 1980). More rapidly growing, partially infiltrative lesions such as the ABC are assigned to Lodwick grade IB-C (Lodwick et al., 1980).

1.1 Aim and question

This study aims to investigate the importance of various filling materials, the role of cyst localization and size in terms of remission of these cystic lesions in ABC and JBC at long bones. For this purpose, a systematic review and a meta-analysis will be conducted.

1.2 PICOS

Population	patients aged 2 to 65 years with juvenile or aneurysmal bone cysts in long bones with histological-radiological evidence of these cysts
Intervention	Watch-and-wait; osteosynthesis; curettage, possibly in combination with transplantation; transarterial embolization; radiotherapy; mesenchymal stem cell application; sclerotherapy; (en bloc) resection; denosumab; bioglass, etc.
Comparison	different filling materials and therapy options among each other
Outcome	measurement of the therapy, results based on defined endpoints: degree of healing, relapses, perioperative complications, health-related quality of life
Study design	interventional and observational studies with one or more control groups

2. Methodical approach

A systematic review and meta-analysis will be carried out based on the methodology described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins et al., 2020). The protocol was drawn according to the guidelines of PRISMA-P (Shamseer et al., 2015). This protocol was registered with the Open Science Framework (OSF) on ... (registration number: ...).

2.1 Inclusion and Exclusion Criteria

Population:

The population included will encompass patients aged 2 to 65 years who suffer from ABC or JBC on the long tubular bones, including e.g. the humerus, the radius, or the femur. Also, studies with patients, who have more than one long tubular bone cyst, are included. Other benign lesions and ABC and JBC in other parts of the skeleton (e.g. vertebrae or skull) will be excluded. Studies with a follow-up of less than 12 months and histological evidence of another entity will be excluded. Studies on patients with malignant diseases, systemic metabolic bone diseases, or other bone diseases will also be excluded.

Interventions:

All interventions, both conservative and operative, are included. The therapeutic options are to be compared with one another. The treatment methods described below are defined as interventions. Notably, the stage-appropriate therapy of ABC and JBC is controversially discussed in the literature. A conservative approach in the sense of close observation can be attempted. However, it does not always lead to healing and is associated with a higher risk of fractures and a progressive impairment of activity (Pakulis, Young, & Davis, 2005).

In the case of bony instability, a surgical stabilization is indicated. The bone fragility can be assessed with the Mirels' score, which estimates the risk for a pathologic fracture by examining the site, nature, and size of the lesion as well as the pain (Jawad, & Scully, 2010). In long tubular bones, intramedullary splinting can be carried out using elastically stable intramedullary nailing (ESIN). Cannulated decompression screws are used in the area of non-load-bearing tubular bones of the upper extremity. Both procedures have an increased risk of prolonged treatment and revision surgery due to incomplete healing (Kaiser, 2019).

JBCs and ABCs are traditionally curetted. Curettage is essential in treating bone cysts, because besides removing the cyst material, it provides histological evidence to confirm the diagnosis.

It is performed in combination with other procedures, such as the transplantation of autogenic, allogenic, and alloplastic materials to fill the bone defect and stimulate an osseous formation that allows stress on the bone. Due to its biological value, the autologous cancellous bone is regarded as the highest quality transplant (Windhager, Hobusch, & Matzner, 2017). It is revealed that a concentrated mesenchymal stem cell application, such as that contained in autologous cancellous bone, improves the healing of bony defects (Andreani et al., 2020). If the cyst is sealed with cement (cement plugging), the seal can be removed and replaced with biological material (e.g. autologous cancellous bone) after a healing period and a recurrence-free interval which usually lasts for one and a half up to two years (Willert, & Enderle, 2001). An en bloc resection with primary excision of the lesion can lead to immediate healing but carries a higher risk of complications (Rieger, & Dickschas, 2016). Minimally invasive procedures that include the transarterial embolization (with, for example, N2 - butyl cyanoacrylate) are indicated in problem areas such as the os sacrum, where open surgery is associated with a higher risk of mortality (Henrichs et al., 2015). Radiation therapy can be performed in case of aggressive cysts or hard-to-reach locations (Kaiser, 2019). However, it is viewed critically, regarding the radiation exposure in this cohort of young-aged patients. Sclerotherapy using percutaneous or intracystic injections with substances including Ethibloc, Aetoxisklerol, ethanol 96%, methylprednisolone, calcium phosphate, or polidocanol must be repeated several times to achieve remission. The need for repetitive usage favors the development of local and possibly systemic side effects (Rieger, & Dickschas, 2016). Denosumab has been used for some time in off-label use, especially in cases in which the operation of bone lesions is not possible or associated with a higher morbidity (Palmerini et al., 2018; Alhumaid, & Abu-Zaid, 2019). Denosumab is a human monoclonal antibody and has antiresorptive properties by interfering with the RANK-RANKL-OPG system of bone metabolism. Long-term studies with sufficient power are pending (Alhumaid, & Abu-Zaid, 2019). Bioglass (a calcium-containing silicate) has been used to fill bone defects for quite some time (Syvänen et al., 2017). Nevertheless, a sufficient number of long-term results after using bioglass is currently not available (Kaiser, 2019).

A valid study comparison (and thus a relevant statement about the prognosis) has not yet been possible, since the location of the pathology, the cyst stage, the therapy carried out, and the filling material in the studies rarely match (Fuß, 2016). In addition, descriptive studies with small numbers of cases are often published. Therefore, an evidence-based statement, regarding

the timing and method of cyst treatment as well as the suitable filling material for an optimal clinical and radiological result, does not exist regarding to our knowledge.

Study design:

All studies with a comparison group are included. These comprise interventional and observational studies. Other study designs are excluded.

2.2 Databases

A search in the electronic databases of MEDLINE (via PubMed), CENTRAL, and Web of Science will be conducted. In addition, clinical trial registers such as the WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) and clinicaltrials.gov will be searched. By identifying as many studies with as much information as possible, the risk of reporting bias will be reduced (Lefebvre et al., 2019).

2.3 Search strategy

The search strategy was created by containing the concepts “aneurysmal bone cysts” and “juvenile bone cysts” and their synonyms. Several MeSH terms are used, for example, bone cysts or aneurysmal bone cysts. Dental terms are excluded by NOT using MeSH Terms (for example, “periodontal” or “dental”). Furthermore, the search strategy excludes (with NOT) terms such as “case reports” and “case series”. The search is not limited in time, but in studies published in German or English. Appendix 1 illustrates the example search strategy for MEDLINE via PubMed.

2.4 Study records

2.4.1 Data management

The data will be selected and extracted with the use of the Covidence software (“Covidence,” n.d.). The extracted data are transferred and managed in the RevMan 5.3 software (“RevMan,” 2014). The the risk of bias will be assessed by using the Newcastle Ottawa-Scale (Wells et al., 2000). Data of the Risk of bias will be inputed into the RevMan software (“RevMan,” 2014).

2.4.2 Study selection

Two authors (KP & LF) decide independently on the study's inclusion based on the PICOS and the inclusion and exclusion criteria. Firstly, studies will be screened based on the title and the abstract. Secondly, those selected studies will be screened for the full text. In the event of a

dispute, a third author (BB) will decide about the inclusion of the study. The reasons for exclusion will be documented and reported (Lefebvre et al., 2019). By using the Covidence (“Covidence,” n.d.) software the selection will be carried out. The results of the search and the selection will be presented as a flow chart according to PRISMA (Moher et al., 2009).

2.4.3 Data extraction

A data extraction form for all included studies will be created by one of the authors (KP). A draft version of the data extraction form will be discussed among all authors and adapted where appropriate. Multiple extraction forms can be developed for different purposes (e.g. different data extraction forms for ABC and JBC studies) (Li, Higgins, & Deeks, 2020). The data extraction form to be released for data extraction must be checked for suitability through piloting. Two authors (KP & LF) independently extract data from five studies using this initially provisional form to identify missing and redundant data (Li, Higgins, & Deeks, 2020). The form will be adapted if necessary. Thereafter, the form can be applied to the complete data collective by extracting information from all included studies by the authors KP and LF, independently. In case of ambiguities or missing information, the corresponding authors of the respective studies will be contacted (Ryan et al., 2016). In the event of a dispute, a third author (BB) will decide. The data extraction will be carried out using the Covidence software (“Covidence,” n.d.). The following data will be extracted. These are based on the PICOS:

General information	authors, date of data extraction, characteristics of the study (record number, author, title, reference, publication type, country of origin, source of e.g., funding, potential conflicts of interest, etc.)
Population	number of participants, age, gender, socio-economic status, previous illnesses, comorbidities, type of bone cyst, histology of the biopsy, fracture, location in the skeleton, etc.
Intervention	duration and frequency of follow-up, degree of healing, number and duration of recurrences, perioperative complications, health-related quality of life
Outcome	measurement of the therapy, results based on defined endpoints: degree of healing, relapses, perioperative complications, health-related quality of life

Study design	Aims of the study, study design, inclusion and exclusion criteria, recruitment methods, unit-of-analysis issues, unit of allocation, CONSORT statement for randomized control trials
--------------	--

2.5 Endpoints

1. Degree of healing

The primary aim of the study is to assess the degree of bone healing after the removal of the bone cysts. The extent of recovery can be examined by X-rays, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) (Kaiser, 2019), and by using classification systems such as the classification according to Capanna and Neer (Zhang et al., 2020). The measurement time points will be: • ≤ 1 year (short-term) • 1-3 years (medium-term) • ≥ 3 years (long-term).

2. Recurrences with and without a need for treatment

If recurrences occur in form of new aneurysmal or juvenile bone cysts at the same or another location in the skeletal system, their extent and the treatment decision based on X-ray diagnostics and the Enneking classification shall be investigated. This enables the pre- and post-operatively comparison of the anatomical delimitation of the lesion compartments (Lehner, Bernd, & Ewerbeck, 2014). The measurement timepoint will be: • ≤ 1 year (short-term) • 1-3 years (medium-term) • ≥ 3 years (long-term).

3. Perioperative complications

Complications arising during the intervention (peri- and post-operative) will be investigated. Severe complications and adverse events are defined as treatment side effects that require (re-)operative therapy. These include fractures, conservatively untreatable infections, injuries to anatomical structures, and incomplete bone healing. Other complications are accompanying symptoms with less urgency for acute treatment, including less severe infections that can be treated conservatively. The measurement time point is ≤ 3 months.

4. Health-related quality of life

Quality of life comprehends factors that affect a person's living condition based on his or her cultural and personal values. These factors determine the degree of a patient's well-being. The health-related quality of life relates to a patient's quality of life in relation to illness and health status. It is self-reported by the patient using validated questionnaires such as the SF12, SF36,

or EQ5D. The measurement time points are: • ≤ 1 year (short-term) • 1-3 years (medium-term) • ≥ 3 years (long-term)

2.6 Risk of bias and critical appraisal

To check the quality of the studies, two authors independently (KP & LF) assess the risk of bias using the Newcastle-Ottawa scale (Wells et al., 2000). With this tool, each study is judged against criteria that are divided in three groups:

1. Study population selection
2. Study group-comparability
3. Measurement of exposure factors

The maximum number of points is 9. The quality of studies with 7-9 points is rated high, those with 4-6 points medium and studies with 0-3 points are regarded as low-quality concerning their risk of bias. The results of the risk of bias assessments are summarized using a table according to endpoints and examined concerning their effects on the study results. The reasons for evaluation, as well as missing/unclear data, have to be recorded and reported. Missing data shall be requested from the authors of the particular study (Ryan et al., 2016). In the event of a dispute, a third author (AN) arbitrates.

2.7 Data synthesis

2.7.1 Quantitative analysis

For a quantitative aggregation of the results of the included studies, a meta-analysis can be carried out (Knippschild, Baulig, & Krummenauer, 2015). In cases where no meta-analysis can be performed (e.g. extreme heterogeneity of included studies) the results of the systematic review will be presented narratively with tables and figures where deemed appropriate.

2.7.2 Unit-of-analysis issues

The patient/participant of the study is the unit of analysis. Each participant should be rated once regardless of the number of cysts they have suffered from, as only in rare cases multiple cysts occur simultaneously.

2.7.3 Dealing with heterogeneity

The extent of variability (so-called heterogeneity) between individual studies must be analyzed to determine the comparability of those studies. This variability can be of methodological, clinical, or statistical origin. The amount of methodological and clinical variability is

influencing the amount of statistical heterogeneity. The Forest Plot offers first statements about the extent of the heterogeneity between the included studies (Harms, 2019). The I² statistics, according to Higgins / Thompson, are calculated to quantify the heterogeneity. I² describes the percentage of variability in the effect estimate due to heterogeneity rather than a random error (Deeks, Higgins, & Altman, 2019). It can assume values in an interval between 0% and 100%. While the heterogeneity is negligibly low for an I² statistic of up to 40%, studies with values of up to 75% can be assumed moderate, and studies with values > 75% as highly heterogeneous (Ryan, 2016). If the differences in moderately heterogeneous studies (I² = 40-75%) can be explained clinically or methodologically, these studies should be compared. If the differences cannot be explained clinically or methodologically, no meta-analysis should be carried out. In addition, the Chi² test can be used to assess heterogeneity, which, unlike the I² statistics, provides an absolute nominal result by testing the null hypothesis of the existence of group differences. P-values < 0.05 indicate that the included studies differ from each other (Deeks, Higgins & Altman, 2019). Because it has a low informative value in a small population or study, it should be noted that P-values > 0.05 do not necessarily confirm that there is no group difference and, thus, it does not necessarily confirm the absence of heterogeneity (Deeks, Higgins, & Altman, 2019).

2.7.4 Handling of missing data

If required data for the included studies are missing, the corresponding author is primarily used to request the missing information. If the data is not available or there is no feedback from the authors, the standard deviation (SD) can be calculated by the use of e.g. standard errors, 95% CIs, exact P values. Mean, standard deviations, covariances, and correlations for various methods of the missing information may be calculated. For example, if the standard deviation (SD) is unknown, it can be calculated using other values. All attrition rates (e.g. drop-out, withdrawal) and numerical data will be examined carefully (e.g. intention-to-treat, per-protocol population, randomly assigned, etc.). SDs will not be imputed.

2.7.5 Subgroup Analysis

Subgroup analysis will be carried out to identify factors of the included studies that influence the effect (effect modifiers). The number of analyses will be kept to a minimum to reduce the number of erroneous conclusions and results from the subgroup analyses (Ryan, 2016). The analysis is carried out in the RevMan software (RevMan, 2014). The following subgroup analysis will be carried out:

- Aneurysmal vs. juvenile bone cyst (histological finding)
- Active vs. inactive (latent) cysts
- Upper vs. lower extremity (localization of the lesion in the skeletal system)
- Type of intervention (surgical technique, filling materials).

2.7.6 Sensitivity Analysis

The sensitivity analysis examines the stability of the pooled effect estimate. Therefore, the systematic review methodology is reviewed by analyzing whether the exclusion of individual studies from the analysis has an impact on the result or not (Deeks, Higgins, & Altman, 2020).

To be examined:

- Studies that have been included through dispute
- Studies with a high or unclear risk of bias
- Studies with missings/unclear data.

2.7.7 Narrative synthesis

If the primarily planned meta-analysis is not conceivable, the studies and their results will be presented descriptively or narratively in form of tables and figures if deemed appropriate. The narrative synthesis will be carried out with the help of the following components (Jordan, 2011):

1. Write a preliminary summary of the included studies in tabular form.
2. Work out the interrelationships between the studies and place them in context.
3. Assess the validity of the summary, for example, by using the New Castle Ottawa Scale.

2.8 Reporting bias (sub-item: publication bias)

The risk of reporting bias should be minimized through a sensitive search strategy. A literature search, on as many databases as possible with an adapted screening of the results should prevent the overlooking of relevant hits. However, despite the uncovering of many publications, there remains some risk that the identified hits are not covering all results related to the research question as not all study results may be published (Deeks, Higgins, & Altman, 2019). The funnel plot, a graph plotting the effect size against the study size, is suitable for evaluating the distortion. The effect demonstrates whether a study is distributed around a mean value that is supposed to represent the actual effect which is depending on the size of the study. The larger

the studies, the closer the effect estimates move (symmetrically) to the mean (Egger et al., 1997). Whereas small studies spread around it more broadly and create an asymmetrical picture, as example, if only studies are included with consistent positive or negative results. The shape of the funnel allows conclusions to be drawn about the reporting bias. An interpretation of this graph is only appropriate if ten or more studies of various sizes (standard error) are included, as this ensures that a distribution pattern can be recognized (Sterne, Egger, & Moher, 2019).

3. Presentation of results

The results of the search and the selection will be presented as a flow chart according to PRISMA (Moher et al., 2009). Individual steps up to the writing of the systematic review are recorded in regular protocols. The literature search will be documented using the RefHunter research protocol (Hirt, & Nordhausen, 2020). The forest plot generated by the RevMan 5.3 software will be used for graphically displaying the results of a meta-analysis when meta-analysis is possible (Harms, 2019). Contributions to the congress and manuscripts to be published in scientific journals are planned.

4. Schedule

Protocol	1st - 6th month
Literature research	4th - 8th month
Piloting of the inclusion criteria	2nd - 3rd month
Assessment for inclusion	3rd - 8th month
Piloting the assessment of the risk of bias	3rd month
Validation check	3rd - 10th month
Data extraction piloting	3rd month
Data acquisition	3rd - 10th month
Follow up of unclear/missing data	5th - 11th month
Summary of results & analysis	9th - 10th month
Elaboration of a manuscript	11th - 12th month
Publication of the results in a specialist journal	13th - 17th month

5. Ethics

Since systematic reviews and meta-analyses are data that have been already published in aggregated form and cannot be assigned to any person, no ethics vote is required.

6. References

- Alhumaid, I., & Abu-Zaid, A. (2019). Denosumab therapy in the management of aneurysmal bone cyst: a comprehensive literature review. *Cureus*, 11 (1).
- Andreani, L., Shytaj, S., Neri, E. Cosseddu, F., D'Arienzo, A., & Capanna, R. (2020). Bone Marrow Concentrate in the Treatment of Aneurysmal Bone Cysts: A Case Series Study. *Stem Cells International*, 2020.
- Bramer, W. M., de Jonge, G. B., Rethlefsen, M. L., Mast, F., & Kleijnen, J. (2018). A systematic approach to searching: an efficient and complete method to develop literature searches. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 106(4), 531- 541
- Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. *Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien*. 2. Edition (April 1, 2019). Retrieved from: Cochrane Deutschland: <https://www.cochrane.de/de/literaturrecherche>; DOI:10.6094/UNIFR/149324, <https://freidok.uni-freiburg.de/data/149324>. (May 27, 2021)
- Cochrane. *Unsere Werkzeuge zur Review-Generierung*. (n.d.). Retrieved from Cochrane.org website: <https://www.cochrane.org/de/about-us/our-products-and-services> (March 5, 2021)
- Covidence systematic review software. (2019). Veritas Health Innovation. Melbourne, Australia. Available at www.covidence.org (May 27, 2021)
- Darwich, A., Schüttler, V., Obertacke, U., & Jawhar, A. (2020). Outcome measures to evaluate upper and lower extremity: which scores are valid? *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 158(01), 90-103.
- Ducat, W. H., & Kumar, S. (2015). A systematic review of professional supervision experiences and effects for allied health practitioners working in non-metropolitan health care settings. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 8, 397.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, 315(7109), 629-634.
- Frangen, T. M., Pennekamp, W., Kuhnen, C., Kiriyanthan, G., Muhr, G., Nicolas, V., & Schinkel, C. (2007). Aneurysmatische Knochenzyste. *Der Unfallchirurg*, 110(7), 640-644.
- Fuß, E. C. (2016). Retrospektive multizentrische Studie zur Diagnostik und Therapie juveniler

- und aneurysmatischer Knochenzysten im Kindesalter (Doctoral dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau). Retrieved from: <https://freidok.unifreiburg.de/fedora/objects/freidok:11287/datastreams/FILE1/content> (May 27, 2021)
- Gösling, T., & Hillmann, A. (2014). Benigne Knochentumoren. *Der Unfallchirurg*, 117(10), 862-862.
- Harms, V. (2019). Kapitel 19: Systematic Reviews und Metaanalysen. In *Medizinische Statistik* (9th Edition, p. 260–273). Harms Verlag.
- Henrichs, M. P., Beck, L., Gosheger, G., Streitbueger, A., Koehler, M., Heindel, W., ... & Vieth, V. (2016, January). Selective arterial embolisation of aneurysmal bone cysts of the sacrum: a promising alternative to surgery. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* (Vol. 188, No. 01, pp. 53-59). © Georg Thieme Verlag KG.
- Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2020). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
- Hirt, J., & Nordhausen, T. (2020). Systematische Literaturrecherche in Fachdatenbanken: Rechercheprotokoll. Eine Beilage zu RefHunter (Manual zur Literaturrecherche in Fachdatenbanken). Version 3.0 (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg & FHS St. Gallen, Hrsg.), Halle (Saale) & St. Gallen. Retrieved from: <https://refhunter.eu/rechercheprotokoll/> (May 27, 2021)
- Jawad, M. U., & Scully, S. P. (2010). In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clinical orthopaedics and related research*, 468(10), 2825–2827. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1326-4>
- Jordan, J. (2011). Arthritis Research UK Primary Care Centre. Systematic Review Protocol & Support Template. Retrieved from: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/3611_STRATEGY_20130031.pdf (May 19, 2021)
- Kaiser, M.M. (2019). S1-Leitlinie 006-029: Knochenzysten. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Retrieved from: file:///Users/anne/Downloads/006-029l_S1_Knochenzysten_2019-09.pdf (January 18, 2021)

- Klitzman, R., Chin, L. J., Rifai-Bishjawish, H., Kleinert, K., & Leu, C. S. (2010). Disclosures of funding sources and conflicts of interest in published HIV/AIDS research conducted in developing countries. *Journal of medical ethics*, 36(8), 505-510.
- Lefebvre C., Glanville J., Briscoe S., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf M-I., Noel-Storr, A., Radar, T., Shokraneh, F., Thomas, J., Wieland, L. S. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. Welch, V. A. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019: 67-108.
- Lodwick, G. S., Wilson, A. J., Farrell, C., Virtama, P. E. K. K. A., & Dittrich, F. (1980). Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. *Radiology*, 134(3), 577-583.
- Moher, D., Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
- Moore, D. J., Palmer, B. W., Patterson, T. L., & Jeste, D. V. (2007). A review of performancebased measures of functional living skills. *Journal of psychiatric research*, 41(1-2), 97-118.
- Morris, R., Pallister, I., & Trickett, R. W. (2019). Measuring outcomes following tibial fracture. *Injury*, 50(2), 521-533.
- OECD (n.d.). Length of hospital stay. Retrieved from: https://www.oecd-ilibrary.org/socialissues-migration-health/length-of-hospital-stay/indicator/english_8dda6b7a-en (March 21, 2021)
- Pakulis, P. J., Young, N. L., & Davis, A. M. (2005). Evaluating physical function in an adolescent bone tumor population. *Pediatric blood & cancer*, 45(5), 635-643.
- Palmerini, E., Ruggieri, P., Angelini, A., Boriani, S., Campanacci, D., Milano, G. M., ... & Pierini, M. (2018). Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: a case series with preliminary results. *Tumori Journal*, 104(5), 344-351.
- Preckel, B., Posthuma, L. M., Visscher, M. J., & Hollmann, M. W. (2020). Postoperatives “remote monitoring”. *Der Anaesthesist*, 69(1), 3-10.
- RevMan 5.3 Software. (2014). Retrieved from Cochrane.org website: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman> (March 6, 2021)
- Rieger, S., & Dickschas, J. (2016). Perkutane Sklerotherapie mit Polidocanol. *Der Unfallchirurg*, 119(9), 781-784.

- Ryan, R., Synnot, A., Pricor, M., Hill, S. (2016). Cochrane Consumers and Communication Group Data extraction template for included studies. CCCG <http://cccg.cochrane.org/author-resources>. La Trobe University, Melbourne.
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2011). CONSORT 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136(08), e20-e23.
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L., PRISMA-P Group (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.
- Stevens, K.J., Stevens, J.A. (2020). Aneurysmal Bone Cysts. In StatPearls, StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546654/> (May 31, 2021)
- Syvänen, J., Nietosvaara, Y., Kohonen, I., Koskimies, E., Haara, M., Korhonen, J., ... & Helenius, I. (2018). Treatment of aneurysmal bone cysts with bioactive glass in children. *Scandinavian Journal of Surgery*, 107(1), 76-81.
- Tecic, T., Brüßing, A., Althaus, A., Neugebauer, E. A. M. (2009). Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Arzneimitteltherapie* 2009; 27(12). Retrieved from: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2009/12/messung-dergesundheitsbezogenen-lebensqualitat.html> (April 22, 2021)
- Truong, W. H., Price, M. J., Agarwal, K. N., Suryavanshi, J. R., Somasegar, S., Thompson, M., ... & Dodwell, E. R. (2019). Utilization of a wide array of nonvalidated outcome scales in pediatric orthopaedic publications: can't we all measure the same thing? *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 39(2), e153-e158.
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D. A., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2000). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
- Willert, H. G., & Enderle, A. (2001). Die temporäre Zementplombe zur Behandlung gelenknaher osteolytischer Knochenläsionen. *Operative Orthopädie und Traumatologie*, 13(2), 137-150.
- Windhager, R., Hobusch, G. M., & Matzner, M. (2017). Allogene Transplantate für biologische Rekonstruktionen von Knochendefekten. *Der Orthopäde*, 46(8), 656-664.
- Worm, M., Eckermann, O., Dölle, S., Aberer, W., Beyer, K., Hawranek, T., Hompes, S.,

Koehli, A., Mahler, V., Nemat, K., Niggemann, B., Pfoehler, C., Rabe, U., Reissig, A., Rietschel, E., Scherer, K., Treudler, R., Rueff, F.: Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(21), 367-75. DOI:10.3238/arztebl.2014.0367

Appendix 2 – Suchstrategie

Suchstrategien vom 29.09.2022

MEDLINE (via PubMed.gov)

- #1 ((((((„Bone Cysts, Aneurysmal“ [Mesh]) OR („aneurysmal bone cyst“ [Title/Abstract])) OR („Bone Cysts“ [Mesh])) OR („solitary bone cyst“ [Title/Abstract])) OR („juvenile bone cyst“ [Title/Abstract])) OR („simple bone cyst“ [Title/Abstract])) OR („unicameral bone cyst“ [Title/Abstract]))
- #2 ((((((((((((((„Maxilla“ [Mesh]) OR („Mandible“ [Mesh])) OR (periodontal)) OR (dental)) OR (teeth)) OR (spine)) OR (jaw)) OR (neck)) OR (head)) OR (case reports [Publication Type]))) OR („case report“ [Title/Abstract])) OR (case series [Title/Abstract])) OR (case [Title/Abstract]))
- #3 #1 NOT #2

CENTRAL (via Cochranelibrary.com)

- #1 MeSH descriptor: [Bone Cysts] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Bone Cysts, Aneurysmal]
- #3 „aneurysmal bone cyst“
- #4 „juvenile bone cyst“
- #5 „simple bone cyst“
- #6 „solitary bone cyst“
- #7 „unicameral bone cyst“
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

Web of Science

- #1 ts[topic]= „aneurysmal bone cyst“
- #2 ts= „juvenile bone cyst“
- #3 ts= „simple bone cyst“
- #4 ts= „unicameral bone cyst“
- #5 ts= „solitary bone cyst“
- #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

Clinicaltrials.gov

bone cyst

ICTRP

bone cyst*[title] OR bone cyst*[condition]

Appendix 3 – Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Tabelle 21: Bukva 2019

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Vergleich von 3 Therapien der JKZ: MPA-Injektion, Kürettage (K) mit autologem Knochentransplantat (Auto-KT), kortikaler Allo-DKM</p> <p>Studienlokalisation: Universitätskinderkrankenhaus Belgrad, Serbien</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre +/- vorherige Behandlung +/- Fraktur in Anamnese <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Maligne Tumordarstellung Knochenmarkserkrankung Chronische Autoimmunerkrankung mit Steroidbehandlung Teilnehmer unter Chemo- oder Radiotherapie Anwendung anderer Therapien (Drainageverfahren mit Kirschner-Drähten, elastische Titannägel, kanülierte Schrauben) <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer (N): 64 <ul style="list-style-type: none"> K+KT: 40 K+DKM: 24 Alter (J): 11,07 <ul style="list-style-type: none"> K+KT (n): 11 ≤ 8 J / 29 > 8 J K+DKM (n): 4 ≤ 8 J / 20 > 8 J Geschlecht (M/W): 46/18 <ul style="list-style-type: none"> K+KT: 29/11 K+DKM: 17/7 	<p>Ablauf bei K+KT:</p> <ol style="list-style-type: none"> Bohrung des Kortex über 4-8 Löcher Entfernung des Zysteninhaltes Kürettage Defektauffüllung mit Auto-KT (Ilium) Histopathologische Bestätigung <p>Ablauf bei K+DKM:</p> <ol style="list-style-type: none"> Eröffnung des Kortex Entfernung des Zysteninhaltes Kürettage Defektauffüllung mit Allo-DKM (kortikal) Histopathologische Bestätigung 	<p>Revisionsbehandlung bei K+KT: k.A.</p> <p>Revisionsbehandlung bei K+DKM: k.A.</p> <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiologische Nachuntersuchung am 1. Follow-up im Monat und dann alle 6 Monate Bewertung der Zystenheilung anhand radiologischer Neer- und Cole-Klassifikation Allgemein variierte postoperatives Management je nach Lage, Volumen der Zyste, Vorhandensein einer Fraktur und Behandlungsmethode (einfacher Verband, Gipsimmobilisierung, Nichtbelastung, Aktivitätseinschränkung) 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Heilung (n): k.A. Rezidive (n): k.A. Lebensqualität (n): k.A. <p>Endpunkte bei K+ KT:</p> <ul style="list-style-type: none"> Follow-up (M)(d): 85,68 Komplikationen (n): 3 <ul style="list-style-type: none"> Art der Komplikationen: k.A. <p>Endpunkte bei K+DKM:</p> <ul style="list-style-type: none"> Follow-up (M)(d): 30-240 Komplikationen (n): 6 <ul style="list-style-type: none"> Art der Komplikationen: k.A.

Legende: Allo-DKM = Allogene demineralisierte Knochenmatrix; Auto-KT = Autologes Knochentransplantat; d = durchschnittlich; DKM = Demineralisierte Knochenmatrix; J = Jahre; JKZ= Juvenile Knochenzyste; K = Kürettage; KT = Knochentransplantat; MPA = Methylprednisolon-Acetat; TN = Teilnehmer; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 22: Damron 2017

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: RCT</p> <p>Studienziel: Der Zweck dieser Studie bestand darin, klinische, radiologische und CT-Analysen zu verwenden, um die Heilung von Kavitätsdefekten, die mit β-TCP allein behandelt wurden im Vergleich zu denen, die mit β-TCP und Knochenmark behandelt wurden, prospektiv zu untersuchen.</p> <p>Studienlokalisierung: Klinik für Orthopädie, SUNY Upstate Medical University, New York, USA</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle benignen Knochenläsionen der Extremität, des Beckens oder Schultergürtels, für die chirurgische Kürettage empfohlen wurde <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannter posttraumatischer Defekt • Aktive Infektion • Knochenmarkserkrankung • Für Knochenmarkspunktion kontraindizierte Teilnehmer • Teilnehmer, die autologes oder allogenes Transplantat allein bevorzugen • Teilnehmer, die Nachsorge ablehnen <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Teilnehmer (N):</i> 8 <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: 2 ○ β-TCP+KM: 6 • <i>Alter (J):</i> 23,5 <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: ○ β-TCP+KM: • <i>Geschlecht (M/W):</i> k.A. <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: k.A. ○ β-TCP+KM: k.A. 	<p>Ablauf bei β-TCP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kürettage mit intramedullärer Dekompression und Transplantation von zerkleinerten ultraporösen β-TCP-Granulaten <p>Ablauf bei β-TCP+KM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kürettage 2. Perkutane Knochenmarkpunktion (Ilium) 3. Vermischung des Knochenmarkspirats mit β-TCP 4. Defektauffüllung 5. In einigen Fällen zusätzliche prophylaktische interne Fixation zur Reduktion des Frakturrisikos 	<p>Revisionsbehandlung bei β-TCP: k.A.</p> <p>Revisionsbehandlung bei β-TCP+KM: k.A.</p> <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Schonung für 6-12 Wochen bis keine Schmerzen und Zyste radiologisch geheilt • Aufnahme zusätzlicher Besuche nach Bedarf, um Bedenken der Teilnehmer und diejenigen mit aggressiven benignen Tumoren auszuräumen • Röntgenkontrollen bis zu 2 Jahre postoperativ • CT 1 Jahr postoperativ • Auswertung der Bilder durch 2 Radiologen durch 6 Kriterien • Aufzeichnung von Komplikationen + lokaler Rezidive • Radiologische Bestimmung der Größe der Läsion vor und während jeder Nachuntersuchung 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Heilung (n):</i> k.A. • <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei β-TCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow-up (M)(d):</i> 18 • <i>Rezidive (n):</i> 0 • <i>Komplikationen (n):</i> 0 <p>Endpunkte bei β-TCP+KM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow-up (M)(d):</i> 20,2 • <i>Rezidive (n):</i> 2 • <i>Komplikationen (n):</i> (2) <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Pneumonie:</i> (2)

Legende: β -TCP = β -Tricalciumphosphat; d = durchschnittlich; J = Jahre; k.A. = keine Angabe; KM = Knochenmark; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer; RCT = Randomisierte Kontrollstudie

Tabelle 23: Di Bella 2010

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: (1) Vergleich von einzelnen Injektionen von Auto-KMK mit DKM und mehreren Injektionen von MPA im 1. Jahr der Nachsorge (2) Bestimmung der Heilungsrate bei letzter Nachuntersuchung, unabhängig von der Anzahl der Behandlungen, die erforderlich sind, um eine Heilung zu erreichen. (3) Beziehung des Versagens in Bezug auf Stelle und Größe, Bewertung der Lage der Zyste in Bezug auf Epiphyse und Alter der Teilnehmer.</p> <p>Studienlokalisierung: Klinik für onkologische Orthopädie, Rizzoli Orthopädisches Institut, Bologna, Italien</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle Teilnehmer im Knochentumorregister für JKZ der langen Röhrenknochen von 1998 bis 2009 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwendung anderer Therapien <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>TN (N):</i> 184 <ul style="list-style-type: none"> <i>MPA:</i> 143 <i>Auto-KMK+DKM:</i> 41 <i>Alter (J):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>MPA:</i> 9,9 <i>Auto-KMK+DKM:</i> 9,88 <i>Geschlecht (M/W):</i> 122/62 <ul style="list-style-type: none"> <i>MPA:</i> 95/48 <i>Auto-KMK+DKM:</i> 27/14 	<p>Ablauf bei MPA:</p> <ol style="list-style-type: none"> Behandlung in Vollnarkose + unter Fluoroskopie Insertion von zwei Nadeln in die JKZ Spülung der JKZ mit NaCl über Hochdrucklavage MPA-Injektion (80 mg) Zyklus von 3 wiederholten Injektion in < 6 Monaten gelten als Behandlung) <p>Ablauf bei Auto-KMK+DKM:</p> <ol style="list-style-type: none"> Behandlung in Vollnarkose + unter Fluoroskopie Entnahme von 18-20 ml Knochenmark (Ilium) 2x Zentrifugation für Erhalt von 9-10 ml KMK Vermischung mit DKM Perkutane Single-Needle-Aspiration der JKZ Auskratzen der Innenwand und der Trabekelstruktur der JKZ mit derselben Nadel („Kürettage“) Auffüllung mit Paste (5-15 ml) unter Druck 	<p>Allgemeine Revisionsbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiederholung der jeweiligen Interventionen <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Entlassung der Teilnehmer am Tag der OP Eingeschränkte Aktivität für 15 Tage Ambulante radiologische Verlaufskontrollen 2, 6, 12 Monate postoperativ und jährlich bis zum Ende des Skelettwachstums Zusätzliche MRT-Untersuchung nach 12 und 24 Monaten Auswertung der Röntgenbilder durch 3 unabhängige Autoren mit Neer-/Cole-Klassifikation, das von anderen Autoren entwickelt wurde Bestätigung Feststellungen durch leitenden Autor (Misserfolg, wenn entweder Fraktur, kein Hinweis auf Heilung auf Röntgenbildern nach 6 Monaten oder rezidivierende Zyste) 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei MPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 48 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Neer / Cole I:</i> 11 <i>Neer / Cole II:</i> 43 <i>Neer / Cole III:</i> 56 <i>Neer / Cole IV:</i> 33 <i>Rezidive (n):</i> 33 <i>Komplikationen (n):</i> 24 <ul style="list-style-type: none"> <i>Frakturen:</i> 24 <p>Endpunkte bei Auto-KMK+DKM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 20 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Neer / Cole I:</i> 8 <i>Neer / Cole II:</i> 21 <i>Neer / Cole III:</i> 7 <i>Neer / Cole IV:</i> 5 <i>Rezidive (n):</i> 5 <i>Komplikationen (n):</i> 5 <ul style="list-style-type: none"> <i>Frakturen:</i> 5

Legende: Auto-KMK = Autologes Knochenmarkkonzentrat; d = durchschnittlich; DKM = Demineralisierte Knochenmatrix; J = Jahre; JKZ= Juvenile Knochenzyste; k.A. = keine Angaben; KMK = Knochenmarkkonzentrat; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 24: Dong 2020

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Vergleich der Auffüllung mit β-TCP oder H/CS, welche in einem minimal invasiven Behandlungskonzept mit perkutaner Zystenaspiration, Lavage und intraläsionaler Injektion verwendet wurden.</p> <p>Studienlokalisierung: Universitäts-Kinderspital Basel, das Kantonsspital Aarau und das Kantonsspital Bellinzona, Schweiz</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive JKZ • Behandlung am genannten Standort • Mind. 1 der untersuchten perkutanen Behandlungen • Indikationen für OP: Schmerzen (vermutlich durch Mikrofrakturen), Zysten mit hohem Frakturrisiko (gemäß Cyst-Index) und/oder Rezidiv nach Fraktur <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer (N): 33 <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: 17 ○ H/CS: 16 • Alter (M)(J): 12,4 <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: 12,9 ○ H/CS: 10,6 • Geschlecht (M/W): 24/9 <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: 10/7 ○ H/CS: 14/2 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Präoperative Messung vom Zystenindex und -aktivität 2. Fluoroskopische Lokalisierung 3. Perkutane Zystenaspiration nach Clayer über zwei perkutane Nadeln (Trokare) unter Fluoroskopie 4. Gabe von Kontrastmittel zur Bestimmung von Größe und zusätzlicher Wände 5. Mechanisches Zerstören weiterer Zystenwände 6. Lavage mit Wasserstoffperoxid 7. Spülung mit NaCl 8. Defektauffüllung 9. Fluoroskopie-Kontrolle <p>Infos zu β-TCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porosität: 55% • Porengröße: 300 μm <p>Infos zu H/CS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhältnis: 40% HA, 60% CS • Porosität: 40-50% • Porengröße: < 1 mm • Bei anatomischen Stellen mit erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. Fuß) Verabreichung einer Mischung aus H/CS und Gentamicin-Sulfat 	<p>Revisionsbehandlung bei β-TCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederholung der Aspiration und Injektion von β-TCP <p>Revisionsbehandlung bei H/CS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv erforderte keine weitere Behandlung, • Behandlung einer persistierenden Zyste mit wiederholter Aspiration und Injektion von H/CS • Behandlung einer anderen persistierenden Zyste mit Kürettage und Auffüllung mit Autotransplantat <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach perkutaner Aspiration Nachuntersuchung im ersten Jahr vierteljährlich, im zweiten Jahr halbjährlich • Endgültige Beurteilung der Heilung 24 Monate nach OP mit Neer-/Cole-Klassifikation und unter Beachtung der vorgegeben Definitionen der Heilungsstadien <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnung der Heilungszeit 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up (M)(d): ≥ 24 • Lebensqualität (n): k.A. <p>Endpunkte bei β-TCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neer / Cole I: 10 ○ Neer / Cole II: 3 ○ Neer / Cole III: 1 ○ Neer / Cole IV: 3 • Rezidive (n): 3 • Komplikationen (n): 6 <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktur: 1 ○ Infektion: 2 ○ Übrige Komplikationen: k.A. <p>Endpunkte bei H/CS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neer / Cole I: 11 ○ Neer / Cole II: 2 ○ Neer / Cole III: 2 ○ Neer / Cole IV: 1 • Rezidive (n): 1 • Komplikationen (n): 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktur: 1 ○ Infektion: 0 ○ Übrige Komplikationen: k.A.

Legende: β -TCP = β -Tricalciumphosphat; CS = Calciumsulfat; d = durchschnittlich; H/CS = Hydroxylapatit/Calciumphosphat; HA = Hydroxylapatit; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; k.A. = keine Angaben; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 25: Erol 2017

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Untersuchung des additiven Effekts der kontinuierlichen Dekompression mit dem IN auf Kürettage (K) und Auffüllung mit Knochentransplantat (KT) - spongiösen allogenen Knochenwürfeln (Allo-Würfel) bei der Behandlung von JKZ des Humerus</p> <p>Studienlokalisierung: Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Türkei</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • JKZ +/- pathologische Fraktur • Lokalisation am Humerus <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleine, zufällige Läsionen • Anwendung anderer Therapien (z.B. intramedullärer Nagel ohne Kürettage) <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Teilnehmer (N):</i> 37 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>K+KT:</i> 21 ○ <i>K+KT+IN:</i> 16 • <i>Alter (M)(J):</i> 9,5 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>K+KT:</i> 10 ○ <i>K+KT+IN:</i> 14 • <i>Geschlecht (M/W):</i> 25/12 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>K+KT:</i> 15/6 ○ <i>K+KT+IN:</i> 10/6 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Präoperative Bildgebung zur Diagnosesicherung 2. Inzisionsbiopsie & Gefrierschnitt (Schnellschnitt) zur histologischen Bestätigung 3. Nach Diagnosestellung + Ausschluss Malignität Kürettage 4. Einschicken des kürettierten Materials in die Pathologie 5. Hochgeschwindigkeitsfräsung und Kauterisation des Inneren der Zystenwand zur Erweiterung der Ränder über reaktive Zone hinaus 6. Spülung des Defektes durch Puls lavage 6. Defektaufüllung mit spongiösem Allotransplantat 7. Bei 3 Teilnehmer zusätzliche Auffüllung mit allogenen kortiko-spongiösem Strutgraft oder strukturellem Fibula-Allotransplantat <p>Zusätzlicher Ablauf bei IN:</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Bohrung des Knochens mit Fräser 9. Unter Fluoroskopie retrograde Einführung von 2 transkutanen Elektronervenstimulatoren 10. Nagelimplantation 	<p>Allgemeine Revisionsbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederholung Kürettage und Knochentransplantation nach 12 und 15 Monaten nach OP • <i>K+KT+IN:</i> 9/16 mit 2. OP (Entfernung Implantat) <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monatliche radiologische und klinische Nachuntersuchungen in den ersten 3 Monaten • Im restlichen ersten Jahr alle 3 Monate • Im zweiten Jahr alle 6 Monate, danach jährlich • Funktionelle Bewertung mit Scoring der Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) • Berechnung der Dauer der Zeit bis vollständige funktionelle Erholung • Identifikation von Fraktur- und Zystenheilung durch Röntgenaufnahmen und anhand Capanna-Kriterien 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei K+KT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow-up (M)(d):</i> 54 • <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Capanna I:</i> 16 ○ <i>Capanna II:</i> 4 ○ <i>Capanna III (Rezidiv):</i> 1 ○ <i>Capanna IV:</i> 0 • <i>Komplikationen (n):</i> 4 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Refraktur:</i> 1 ○ <i>Malunion:</i> 2 ○ <i>Infektion:</i> 1 <p>Endpunkte bei K+KT+IN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow-up (M)(d):</i> 33 • <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Capanna I:</i> 15 ○ <i>Capanna II:</i> 1 ○ <i>Capanna III (Rezidiv):</i> 0 ○ <i>Capanna IV:</i> 0 • <i>Komplikationen (n):</i> 4 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Malunion:</i> 1 ○ <i>Infektion:</i> 2 ○ <i>Nagelloockerung:</i> 1

Legende: Allo-Würfel = Allogene Knochenwürfel; d = durchschnittlich; IN = Intramedullärer Nagel; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 26: Flont 2013

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Bericht und Vergleich der Ergebnisse der Behandlung von AKZ mittels Kürettage (K) und Defektauffüllung mit Knochentransplantat (KT) oder En bloc Exzision (EBE)</p> <p>Studienlokalisierung: Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Gedenkkrankenhaus der polnischen Mutter, Polen</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre Behandlung der Zyste mit einer der beiden zu untersuchenden Therapien OP am Studienort Bestätigung der Diagnose durch Pathologie oder Röntgen/ CT Bei unklarer Diagnose offene Biopsie <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sekundäre AKZ (MRT oder Biopsie) Andere Therapie Lokalisation in Wirbelsäule oder Schädel <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Teilnehmer (N):</i> 26 <ul style="list-style-type: none"> <i>K+KT:</i> 16 <i>EBE:</i> 10 <i>Alter (J):</i> 12,92 <ul style="list-style-type: none"> <i>K+KT:</i> 12,69 <i>EBE:</i> 13,3 <i>Geschlecht (M/W):</i> 11/15 <ul style="list-style-type: none"> <i>K+KT:</i> 6/10 <i>EBE:</i> 5/5 	<p>Ablauf bei K+KT:</p> <ol style="list-style-type: none"> Durchführung in Vollnarkose Kürettage mit Kürette und Hochgeschwindigkeitsfräse bis normal aussehendes Knochenmark erkennbar ist Bei Lokalisation in Nähe der Epiphysenfuge oder Gelenkknorpel Kürettage unter direkter Sicht Defektauffüllung mit gefrieretrocknetem Allotransplantat (n= 11) und kortikalem spongiösem Autotransplantat (n= 4) aus Fibula oder Tibia <p>Ablauf bei EBE:</p> <ol style="list-style-type: none"> Durchführung in Vollnarkose Primäre Behandlung (n= 10) Defektauffüllung mit nicht-vaskulärem autologem Transplantat (n= 6) von Fibula oder Tibia Keine Defektauffüllung bei entbehrlchen Knochen wie Teilen des Beckenkamms, des akromialen Endes der Clavicula, der Diaphyse und proximalen Metaphyse der Fibula 	<p>Revisionsbehandlung bei K+KT:</p> <ul style="list-style-type: none"> En bloc Exzision nach Kürettage (n= 2) <p>Revisionsbehandlung bei EBE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht durchgeführt <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Röntgenologische Bewertung Funktionelle Beurteilung anhand bilateraler Messungen des Bewegungsbereichs & maximaler Muskelkraft Inklusion von Messungen anhand von Teilnehmerberichten in Bewertung 	<p>Gemeinsame Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 110,4 <i>Heilung (n):</i> k.A. <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei K+KT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Rezidive (n):</i> 2 <i>Komplikationen (n):</i> 2 <ul style="list-style-type: none"> <i>Art der Komplikationen:</i> k.A. <p>Endpunkte bei EBE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Rezidive (n):</i> 0 <i>Komplikationen (n):</i> 1 <ul style="list-style-type: none"> <i>Art der Komplikationen:</i> k.A.

Legende: AKZ = Aneurysmatische Knochenzyste; d = durchschnittlich; EBE = En bloc Exzision; J = Jahre; K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; M= Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 27: Hagmann 2011

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Bestimmen der mittelfristigen röntgenologischen Heilung nach chirurgischer Therapie von JKZ & Bereitstellung von langfristigen klinischen Informationen über Kollektiv von JKZ, das in dieser Klinik behandelt wurde</p> <p>Studienlokalisation: Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie, Deutschland</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische, histologische, operative Diagnose der JKZ • Mindestens eine der folgenden Behandlung in dieser Klinik <ol style="list-style-type: none"> (a) Einfache Kürettage (b) Kürettage, Auto- /Allotransplantat (c) Aspiration & MPA-Injektion (d) Hohlschrauben-Dekompression (e) Abruf klinischer Daten aus 2007 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Langzeitergebnisse • Fehlende Röntgenaufnahmen • Behandlung nach 1966 <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer (N): 40 <ul style="list-style-type: none"> ○ K: 3 ○ K+KT: 30 ○ MPA: 3 ○ Hohlschraube: 4 • Alter (M) (J): 10,0 <ul style="list-style-type: none"> ○ K: 9,5 ○ K+ KT: 10,46 ○ MPA: 9,3 ○ Hohlschraube: 7,5 • Geschlecht (M/W): 26/14 <ul style="list-style-type: none"> ○ K: 2/1 ○ K+KT: 20/10 ○ MPA: 1/2 ○ Hohlschraube: 3/1 	<p>Ablauf bei K (+KT):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Durchführung in Vollnarkose 2. Kürettage + Entfernung der Zystenmembran unter Röntgenkontrolle 3. Sicherstellung des Umfangs der Kürettage 4. Auffüllung mit Auto-(Ilium) oder azellulärem Allotransplantat <p>Ablauf bei MPA-Injektion:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Durchführung in Vollnarkose + Scaglietti-Technik 2. Einführung eines K-Drahtes in Kavität der Zyste unter Röntgenkontrolle 3. Aspiration des Zysteninhalts mit Nadel 4. Injektion von MPA in Kavität (10-250 mg) <p>Ablauf bei Hohlschraube:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Durchführung in Vollnarkose 2. Dekompression durch Anbringen von bis zu 4 kanülierten Schrauben in Kavität mithilfe von röntgenkontrollierten K-Drähten 	<p>Allgemeine Revisionsbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kürettage mit Knochentransplantation, wenn erforderlich <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Röntgenaufnahmen 1, 3, 6, 12 Monate nach OP • Modifikation der radiologischen Auswertung je nach Erfolg oder Rezidiv • Variation der Behandlung je nach Lokalisation der Zysten, Alter des Teilnehmer, Vorliegen einer pathologischen Fraktur etc. (einfacher Verband, Schiene, Gips therapie etc.) 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up (M)(d): 186 • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neer / Cole II: k.A. • Komplikationen (n): k.A. • Lebensqualität (n): k.A. <p>Endpunkte bei K:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neer / Cole I: 3 ○ Neer / Cole III: 0 ○ Neer / Cole IV: 0 • Rezidive (n): 0 <p>Endpunkte bei K+KT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neer / Cole I: 30 ○ Neer / Cole III: 2 ○ Neer / Cole IV: 1 • Rezidive (n): 13 <p>Endpunkte bei MPA-Injektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neer / Cole I: 3 ○ Neer / Cole III: 0 ○ Neer / Cole IV: 1 • Rezidive (n): 2 <p>Endpunkte bei Hohlschraube:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neer / Cole I: 3 ○ Neer / Cole III: 0 ○ Neer / Cole IV: 1 • Rezidive (n): 2

Legende: d = durchschnittlich; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 28: Higuchi 2018

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p> <p>Studienziel: Bewertung des Ergebnisses einer minimalinvasiven Technik, bei der ein kanülierter Stift aus keramischem Hydroxylapatit (HA-Drainageschraube) zur Behandlung von JKZ verwendet wird.</p> <p>Studienlokalisierung: Klinik für Orthopädische Chirurgie, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Japan</p>	<p>Einschlusskriterien: k.A.</p> <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer (N): 34 <ul style="list-style-type: none"> ○ HA-Drainageschraube: 18 ○ CPZ: 16 • Alter (M)(J): k.A. <ul style="list-style-type: none"> ○ HA-Drainageschraube: k.A. ○ CPZ: k.A. • Geschlecht (M/W): k.A. <ul style="list-style-type: none"> ○ HA-Drainageschraube: k.A. ○ CPZ: k.A. 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kürettage 2. Diagnosebestätigung mit dem Kürettagematerial 3. Mehrfachbohrung des Knochens 4. Einbringung eines Kirschner-Drahtes 5. Insertion eines HA-Drainageschraubens oder Auffüllung mit CPZ-Substitut 	<p>Allgemeine Revisionsbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Behandlung mit CPZ-Füllung (n= 10) • Kürettage + CPZ-Füllung (n= 1) • Konservatives Vorgehen (n= 1) <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen: k.A.</p>	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): k.A. • Komplikationen (n): k.A. • Lebensqualität (n): k.A. <p>Endpunkte bei HA-Drainageschraube:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up (M)(d): 39,5 • Rezidive (n): 9 <p>Endpunkte bei CPZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up (M)(m): 26,4 • Rezidive (n): 1

Legende: d = durchschnittlich; HA = Hydroxylapatit; CPZ = Calciumphosphatzement; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; k.A. = keine Angaben; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 29: Hou 2016

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Untersuchung der Hypothese, dass TEB bei der Behandlung von Knochenzysten einer Therapie mit Allo-DKM überlegen ist.</p> <p>Studienlokalisation: Klinik für Orthopädie, Southwest Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing, China</p>	<p>Einschlusskriterien: k.A.</p> <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Teilnehmer (N):</i> 21 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>TEB:</i> 10 ○ <i>Allo-DKM:</i> 11 • <i>Alter (J):</i> 12,9 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>TEB:</i> 13,7 ○ <i>Allo-DKM:</i> 12,9 • <i>Geschlecht (M/W):</i> 15/6 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>TEB:</i> 8/2 ○ <i>Allo-DKM:</i> 7/4 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Präoperative Bildgebung zur Bestimmung der Größe und Lokalisation der JKZ 2. Prophylaktische Antibiose 2h vor bis 24h nach OP 3. Intraoperative Bildanalyse und Biopsie 4. Durchführung in Vollnarkose oder Nervenblockade 5. Eröffnung eines kortikalen Fensters mit einem Trepan 6. Abschabung der Zysten kapsel & sklerotischen Gewebes in Markhöhle („Kürettage“) 7. Inaktivierung des Tumorgewebes in Markhöhle mit Elektroskalpell und steriler Ethanollösung 8. Defektauffüllung mit TEB (aus MSZ + Allo-DKM) oder Allo-DKM 9. Entfernen der Drainage innerhalb von 48h 	<p>Revisionsbehandlung bei TEB: k.A.</p> <p>Revisionsbehandlung bei DKM+KT: k.A.</p> <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung der körperlichen Aktivität für 4-6 Wochen postoperativ • Analyse von Heilungszeit und Heilung anhand von Röntgen 1x/Monat bis zur vollständigen Heilung, danach 1x/Jahr bis 2012 • Bewertung postoperativer Knochendefektreparatur, Funktionserholung und Inzidenz von postoperativen Komplikationen und Misserfolgsrate 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei TEB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow up (M)(d):</i> 28,0 • <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Geheilt:</i> 8 ○ <i>Geheilt mit Defekt:</i> 1 • <i>Rezidive (n):</i> 1 • <i>Komplikationen (n):</i> 0 <p>Endpunkte bei AL-DKM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow up (M)(d):</i> 28, 58 • <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Geheilt:</i> 7 ○ <i>Geheilt mit Defekt:</i> 3 • <i>Rezidive (n):</i> 1 • <i>Komplikationen (n):</i> 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Lokale Abstoßungsreaktion:</i> 2

Legende: Allo-DKM = allogene demineralisierte Knochenmatrix; d = durchschnittlich; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; k.A. = keine Angaben; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; MSZ = Mesenchymale Stammzellen; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer; TEB = *Tissue Engineered Bone*

Tabelle 30: Ibrahim 2012

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Bewertung der Wirksamkeit der perkutanen Kürettage (PK) zur Behandlung der AKZ, um die Risiken anderer Behandlungsmodalitäten zu vermeiden & Vergleich mit OIE</p> <p>Studienlokalisierung: Krankenhaus für kranke Kinder, Abteilung für orthopädische Chirurgie, Kanada</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Histologische Diagnose einer primären AKZ Chirurgische Therapie mit PK oder Offene intraläsionale Exzision +/- autologes und allogenem KT Mind. 24 Monate Follow-up ab letzter OP <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Teilnehmer (N):</i> 16 <ul style="list-style-type: none"> <i>K:</i> 9 <i>OIE:</i> 7 <i>Alter (M) (J):</i> 11,7 <ul style="list-style-type: none"> <i>K:</i> 10,2 <i>OIE:</i> 12,69 <i>Geschlecht (M/W):</i> 6/10 <ul style="list-style-type: none"> <i>K:</i> 3/6 <i>OIE:</i> 3/4 	<p>Ablauf bei PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ambulante Behandlung Punktion des Kortex K mit geraden + abgewinkelten Küretten mit Bildverstärker Absaugen der Zystenhöhle, Auffangen des Inhalts in Absaugfalte, Einbringung auf nicht klebende Telfa-Gaze und Wiedergewinnen des Membranmaterials Pathologische Bestätigung Keine Defektauffüllung <p>Ablauf bei OIE:</p> <ol style="list-style-type: none"> Stationäre Behandlung Resektion von strukturell abnormalem Knochenmaterial mit Rongeuren Punktion des Kortex K mit geraden + abgewinkelten Küretten Hochgeschwindigkeitsfräser Ggf. Auffüllung mit autologem (Ilium) / allogenem KT (Calcaneus) Spülung & Wundverschluss Biopsie entweder bei OIE oder als separates Verfahren 	<p>Revisionsbehandlung bei PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiederholung der PK (n= 2) mit zusätzlicher Epiphysiodese der Tibia + Offene intraläsionale Exzision mit KT + einmaliger interfragmentärer Verschraubung (Fall 1) mit kontralateraler Tibia- und bilateraler proximaler Epiphysiodese (Fall 2) <p>Revisionsbehandlung bei OIE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Defektauffüllung mit autologem Knochen (n= 2), allogenem Knochen (n= 1) Postoperativ pathologische Fraktur (n= 1) → konservativ + PK + Hemiepiphyse der proximalen Tibia + Epiphysiodese des distalen Femurs <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aktivitätseinschränkung bis zur radiologischen Heilung Nachuntersuchung 6 Wochen Klinische + radiologische Verlaufskontrolle 2 Jahre lang alle 3-4 Monate und danach alle 6-12 Monate 	<p>Gemeinsame Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei K:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 39,9 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Neer / Cole I:</i> 5 <i>Neer / Cole II:</i> 3 <i>Neer / Cole III:</i> 1 <i>Rezidive (n):</i> 2 <i>Komplikationen (n):</i> 1 <ul style="list-style-type: none"> <i>Valgusdeformität:</i> 1 <p>Endpunkte bei OIE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 39,25 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Neer / Cole I:</i> 4 <i>Neer / Cole II:</i> 2 <i>Neer / Cole III:</i> 1 <i>Rezidive (n):</i> 1 <i>Komplikationen (n):</i> 3 <ul style="list-style-type: none"> <i>Valgusdeformität:</i> 1 <i>Cellulitis:</i> 1 <i>Fraktur:</i> 1

Legende: d = durchschnittlich; J = Jahre; K = Kürettage; KT= Knochentransplantat; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer; OIE = Offene intraläsionale Exzision; PK = perkutane Kürettage

Tabelle 31: Li 2016

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Vergleich der klinischen Ergebnisse und Heilung von JKZ nach Auto-KM vs. TEN und Bewertung der Eigenschaften von Auto-KM und TEN bei Behandlung von JKZ bei Kindern.</p> <p>Studienlokalisation: Abteilung für Pädiatrische Orthopädie, Allgemeines Krankenhaus der Chinesischen Volksbefreiungsarmee, China</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter < 20 Jahre Chirurgische Versorgung einer JKZ im Humerus oder Femur <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Andere Neoplasien <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Teilnehmer (N):</i> 46 <ul style="list-style-type: none"> <i>Auto-KM:</i> 23 <i>TEN:</i> 23 <i>Alter (M) (J):</i> 8,1 <ul style="list-style-type: none"> <i>Auto-KM:</i> 7,9 <i>TEN:</i> 8,3 <i>Geschlecht (M/W):</i> 29/17 <ul style="list-style-type: none"> <i>Auto-KM:</i> 14/9 <i>TEN:</i> 15/8 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> Röntgenologische Diagnose Beobachtung für 3-6 Monate, ggf. danach alle 3 Monate, wenn erfolgreich Bei Frakturen: 3 Wochen Ruhigstellung Danach Auto-KM oder TEN, je nach Lage der Zyste, Vorhandensein von Fraktur, Vorteile der Methode, Teilnehmerpräferenz, Eigenschaften der Zyste, Notwendigkeit einer evtl. OP <p>Ablauf bei Auto-KM:</p> <ol style="list-style-type: none"> Durchführung in Vollnarkose Intraoperative Bestimmung der Lokalisation mit Fluoroskopie Perkutane Aspiration der JKZ Entnahme von 2-3 ml autologem Knochenmark aus Ilium (ggf. mehrfach) Auffüllung mit Auto-KM (10-15 ml) Nach 8 Monaten ggf. weitere Injektion <p>Ablauf bei TEN:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1cm lange Einschnitte medial und lateral in distaler Extremität Eröffnung des Markkanals mit Abstand von Wachstumsfugen Einführen des Nagels (Diameter: 2-4 mm) in Markkanal unter Fluoroskopie Rotieren der Extremität unter Fluoroskopie zur Stabilitätskontrolle Trimmen des Nagelendes für Hautschutz Falls erforderlich Einbringen eines zweiten Nagels mit gleicher Methode 	<p>Revisionsbehandlung bei Auto-KM:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zweite Injektion bei fehlender Heilung innerhalb von 8 Wochen <p>Revisionsbehandlung bei TEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zweiter Marknagel bei fehlender Stabilität durch einen <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische und röntgenologische Beurteilung 6-12 Wochen, 6-24 Monate nach OP Klinische Bewertungen für Schmerzen, Infektionen, zusätzliche Frakturen und Bewegungsumfang Klassifikation der Heilung anhand Capanna-Kriterien <p>Postoperative Evaluation bei TEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Normale Aktivität 24 h nach OP Volle Aktivität 4 Wochen nach OP 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 62 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Capanna IV:</i> k.A. <i>Rezidive (n):</i> k.A. <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei Auto-KM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Capanna I:</i> 14 <i>Capanna II:</i> 6 <i>Capanna III:</i> 3 <i>Komplikationen (n):</i> 7 <ul style="list-style-type: none"> <i>Hautirritation:</i> 0 <i>Hautinfektion:</i> 3 <i>Fraktur:</i> 4 <p>Endpunkte bei TEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Capanna I:</i> 16 <i>Capanna II:</i> 4 <i>Capanna III:</i> 3 <i>Komplikationen (n):</i> 5 <ul style="list-style-type: none"> <i>Hautirritation:</i> 3 <i>Hautinfektion:</i> 1 <i>Fraktur:</i> 1

Legende: Auto-KM = Autologes Knochenmark; d = durchschnittlich; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; k.A. = keine Angaben; M = Monate; M/W= Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer; TEN = Titan Nagel

Tabelle 32: Mavčič 2019

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p> <p>Studienziel: Vergleich der Ergebnisse der Behandlung mit humeralen Drainageschrauben und ESIN oder Kürettage +/- Transplantation in Bezug auf die Anzahl der erforderlichen chirurgischen Eingriffe, um eine ausreichende Heilung zu erreichen, Rezidive von JKZ, postoperative Frakturen und chirurgische Komplikationen.</p> <p>Studienlokalisierung: Zwei orthopädische Zentren, (einzige Einrichtungen für pädiatrische Knochenzysten und -tumoren ihres Verwaltungsbezirks), Slowenien</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> JKZ im Humerus Histologische oder zytologische Bestätigung Alter < 18 Jahre bei 1. OP Mind. 2 J. Follow-up nach 1. OP Mind. 1 der drei Behandlungen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter > 18 Jahre bei 1. OP Klinisches und radiologisches Follow-up < 2 J. nach 1. OP Anwendung anderer Therapien Fehlende Langzeitergebnisse Fehlende Röntgenaufnahmen Behandlung nach 1966 <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Teilnehmer (N):</i> 106 <ul style="list-style-type: none"> <i>Drainageschraube:</i> 39 <i>ESIN:</i> 50 <i>K (+KT):</i> 17 <i>Alter (M) (J):</i> 10,3 <ul style="list-style-type: none"> <i>Drainageschraube:</i> 10 <i>ESIN:</i> 10,4 <i>K (+KT):</i> 11,1 <i>Geschlecht (M/W):</i> 26/14 <ul style="list-style-type: none"> <i>Drainageschraube:</i> 29/10 <i>ESIN:</i> 33/17 <i>K (+KT):</i> 12/5 	<p>Ablauf bei Drainageschraube:</p> <ol style="list-style-type: none"> Initial konservativ mit Schiene oder Gips bis Wenn röntgenologisch kein Anzeichen einer Heilung anhand Capanna-Kriterien, dann operative Intervention (ab Grad III) <p>Ablauf bei ESIN:</p> <ol style="list-style-type: none"> Keine initiale konservative Therapie Sofortige operative Versorgung mit ESIN <p>Ablauf bei K (+KT):</p> <ol style="list-style-type: none"> Keine initiale konservative Therapie Sofortige Kürettage mit optionaler Transplantation 	<p>Allgemeine Revisionsbehandlung: k.A.</p> <p>Postoperative Evaluation bei Drainageschraube & ESIN: k.A.</p> <p>Postoperative Evaluation bei K (+KT):</p> <ul style="list-style-type: none"> Postoperative Kontrolle der Anzahl der Frakturen nach erstem Eingriff, der Anzahl der Rezidive, der chirurgischen Komplikationen (z.B. Infektionen, Wundheilungsstörungen, Nerven- oder Gefäßschäden), dem radiologischen Ergebnis der letzten Behandlung Nachuntersuchungen gemäß Capanna-Klassifikation Rezidive wurden definiert als Wiederauftreten oder Reaktivierung von JKZ mit Capanna-Grad III 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 68,4 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> Capanna II: k.A. Capanna III: k.A. <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei Drainageschraube:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 61,2 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> Capanna I: 14 <i>Rezidive (d):</i> 1,1 <i>Komplikationen (d):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Frakturen (d):</i> 0,4 <i>Weitere (d):</i> 0,2 <p>Endpunkte bei ESIN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 73,2 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> Capanna I: 16 <i>Komplikationen (d):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Frakturen (d):</i> 0,2 <i>Weitere (d):</i> 0,3 <i>Rezidive (d):</i> 0,5 <p>Endpunkte bei K (+KT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 70,8 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> Capanna I: 4 <i>Komplikationen (d):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Frakturen (d):</i> 0,5 <i>Weitere (d):</i> 0,3 <i>Rezidive (d):</i> 1,8

Legende: d = durchschnittlich; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 33: Neer 1966

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Untersuchung des Verhaltens von JKZ an verschiedenen Stellen, Vergleich von operativer und nicht-operativer Intervention und Beantwortung der Fragen: (1) Ist Position der Zyste in Bezug auf Epiphysenfuge von prognostischem Wert im Hinblick auf Ergebnisse einer chirurgischen Therapie? (2) Ist Beobachtung der JKZ besser, um aktives und gesundes Kind vor unvermeidlichem Bruch zu schützen? (3) Ist Rezidivrate nach chirurgischer Behandlung oder sind Komplikationen bei konservativem Vorgehen (Abwartendes Offenhalten) schwerwiegender?</p> <p>Studienlokalisierung: New York Orthopaedic Hospital, Columbia-Presbyterians Medical Center und der Knochendienst des Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases, New York, USA</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up ≥ 2 Jahre ab Therapiebeginn • Geeignete röntgenologische und klinische Befunde zum Zeitpunkt des Follow-up • Diagnostische röntgenographische, makroskopische und histologische Befunde <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation in kurzen Röhrenknochen von Hand und Fuß außer Calcaneus <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer (N): 138 <ul style="list-style-type: none"> ○ Auto-KM: 35 ○ Allo-KM: 58 ○ Konservativ: 45 • Alter (J): 1,5-54 <ul style="list-style-type: none"> ○ Auto-KM ○ Allo-KM ○ Konservativ • Geschlecht (M/W): k.A. <ul style="list-style-type: none"> ○ Auto-KM: k.A. ○ Allo-KM: k.A. ○ Konservativ: k.A. 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kürettage 2. Bei 40% der Zysten Kauterisation mit Zinkchlorid oder Phenol 3. Defektauffüllung mit Knochenspänen oder Streifen aus autologem oder homologem Knochen oder beidem 	<p>Allgemeine Revisionsbehandlung: Wiederholung der Behandlung</p> <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Röntgenaufnahmen 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up (M)(minimum): ≥ 24 • Rezidive (n): k.A. • Lebensqualität (n): k.A. <p>Endpunkte bei Auto-KM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Exzellente Heilung: 21 ○ Residualer Defekt: 6 ○ Revision notwendig: 8 • Komplikationen (n): k.A. <p>Endpunkte bei Allo-KM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Exzellente Heilung: 28 ○ Residualer Defekt: 12 ○ Revision notwendig: 18 • Komplikationen (n): k.A. <p>Endpunkte bei Konservativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> ○ Exzellente Heilung: k.A. ○ Residualer Defekt: k.A. ○ Revision notwendig: 41 • Komplikationen (n): 44 <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktur: 1 ○ Coxa vara: 3

Legende: Allo-KM = allogenes Knochenmark; Auto-KM = autologes Knochenmark; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; M = Monate, M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 34: Sung 2008

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Vergleich von SDB-Injektion mit zwei Interventionen der JKZ: Perkutane MPA-Injektion und K+Allo-Späne (kortikospongiös)</p> <p>Zusätzliche Identifikation von unabhängigen Prädiktoren für ein Behandlungsversagen: Aufstellen der Hypothese, dass JKZ zur niedrigsten Misserfolgsrate führen nach erstem und zweitem Eingriff und zu den wenigsten Komplikationen führen im Vergleich zu Behandlungen mit MPA und Kürettage.</p> <p>Studienlokalisation: Boston Kinderkrankenhaus und Massachusetts General Hospital, Massachusetts, USA</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter < 20 Jahre Chirurgische Behandlung einer JKZ im Humerus oder Femur Lokalisation im Humerus oder Femur <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Andere Neoplasien <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Teilnehmer (N):</i> 167 <ul style="list-style-type: none"> MPA: 94 K+Allo-Späne: 39 SDB: 34 <i>Alter (M):</i> <ul style="list-style-type: none"> MPA: 9,09 K+Allo-Späne: 10,27 SDB: 9,74 <i>Geschlecht (M/W):</i> 128/39 <ul style="list-style-type: none"> MPA: 71/23 K+Allo-Späne: 31/8 SDB: 26/8 	<p>Ablauf bei MPA:</p> <ol style="list-style-type: none"> Insertion von 2 Nadeln in Zyste Injektion von röntgendichtem Kontrastmittel Fluoroskopie zur Bestätigung des Kontaktes mit ganzer JKZ Aspiration von Zysteninhalt Spülung der Kavität mit NaCl (unbekannter Menge) Perkutane Injektion von MPA (40-120 mg) <p>Ablauf bei K+Allo-Späne:</p> <ol style="list-style-type: none"> Schaffung eines kortikalen Fensters mit Einsicht in Markhöhle Aspiration von Zysteninhalt Kürettage der fibrösen Membran der inneren Zystenwand, dabei keine routinemäßige Verwendung von Fräswerkzeug Defektauffüllung mit Allo-Späne (kortikospongiös) <p>Ablauf bei SDB:</p> <ol style="list-style-type: none"> Vorbereitung s. Ablauf bei MPA-Injektion Injektion von SDB (Knochenmark aus Ilium der Teilnehmer entnommen und mit DKM + MPA vermischt) 	<p>Allgemeine Revisionsbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiederholung der jeweiligen Interventionen <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Ergebnisse (u.a. Versagen postoperativ, pathologische Frakturen trotz Therapie, andere Komplikationen) Analyse von Parametern, die Versagen beeinflusst haben können Bei Aufzeichnung von Daten für Komplikationen werden alle Aspekte des Eingriffs berücksichtigt und nicht nur die im Zusammenhang mit Zyste (z.B. Morbidität durch Knochenmarkaspiration für SDB) 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Heilung (n):</i> <i>Rezidive (n):</i> k.A. <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei MPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 93,24 <i>Komplikationen (n):</i> 10 <ul style="list-style-type: none"> <i>Deformität:</i> 5 <i>Schmerzen:</i> 5 <p>Endpunkte bei K+Allo-Späne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 107,4 <i>Komplikationen (n):</i> 11 <ul style="list-style-type: none"> <i>Deformität:</i> 3 <i>Schmerzen:</i> 8 <p>Endpunkte bei SDB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (M)(d):</i> 48,36 <i>Komplikationen (n):</i> 4 <ul style="list-style-type: none"> <i>Deformität:</i> 1 <i>Schmerzen:</i> 3

Legende: Allo-Späne = Allogene Knochenspäne; d = durchschnittlich; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; MPA = Methylprednisolonacetat; SDB = Steroid + Demineralisierte Knochenmatrix + Knochenmark; M = Monate; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 35: Wang 2012

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: RCT</p> <p>Studienziel: Untersuchung der breiten Anwendung von β-TCP nur für Knochendefekte im Vergleich zu Allo-KT.</p> <p>Studienlokalisierung: Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, China</p>	<p>Einschlusskriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Kürettage <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Teilnehmer (N):</i> 83 <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: 48 ○ KT: 35 • <i>Alter (J):</i> 19,7 <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: ○ Allo-KT: • <i>Geschlecht (M/W):</i> 48/35 <ul style="list-style-type: none"> ○ β-TCP: 28/20 ○ KT: 20/15 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kürettage 2. Mehrfache Spülung der Kavität mit Wasser 3. Kauterisierung der Wände mit 50%iger Zinkchloridlösung <p>Zusätzlicher Ablauf bei β-TCP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Defektauffüllung mit β-TCP <p>Zusätzlicher Ablauf bei KT:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Defektauffüllung mit sterilisiertem Allotransplantat 	<p>Allgemeine Revisionsbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederholung der Kürettage & Implantation von β-TCP nach dem initialen Eingriff. <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Röntgenuntersuchungen alle 3 Monate für 1 Jahr, halbjährlich für weitere 3 Jahre • Verblindete Auswertung der letzten Röntgenaufnahme • Quantitative Beurteilung des Defekts mithilfe Röntgenklassifikationssystem • Einteilung des Abbaus der implantierten Biomaterialien in 5 Röntgenstadien + unter Verwendung einer aufgeteilten Zuordnungsstrategie (16 Gitter) • Histologische Analyse von 2 Rezidiven aus β-TCP-Gruppe 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow-up (M)(d):</i> 28,43 • <i>Heilung (n):</i> k.A. • <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei β-TCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rezidive (n):</i> 2 • <i>Komplikationen (n):</i> 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Wundexsudat:</i> 1 <p>Endpunkte bei KT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rezidive (n):</i> 1 • <i>Komplikationen (n):</i> 7 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Wundexsudat:</i> 5 ○ <i>Infektion:</i> 1 ○ <i>Fraktur:</i> 1

Legende: Allo-KT = Allogenes Knochentransplantat; β -TCP = β -Tricalciumphosphat; d = durchschnittlich; J = Jahre; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer; RCT = Randomisierte Kontrollstudie

Tabelle 36: Wright 2008

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: RCT</p> <p>Studienziel: Vergleich der Heilungsraten von JKZ, die mit intraläsionaler Injektion KMK im Vergleich zu denen, die mit MPA behandelt worden sind.</p> <p>Studienlokalisierung: 24 Zentren in Nordamerika und Indien</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter ≤ 18 Jahre JKZ +/- vorausgegangene Fraktur und/oder frustrane Therapie <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Maligner Tumor Knochenmarkserkrankung Dauermedikation mit Glucocorticoid Chemotherapie Schwangerschaft Kontraindikation gegen Glucocorticoide <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer (N): 90 <ul style="list-style-type: none"> MPA: 45 KMK: 45 Alter (J): 9,45 <ul style="list-style-type: none"> MPA: 9,2 KMK: 9,7 Geschlecht (M/W): 61/29 <ul style="list-style-type: none"> MPA: 31/14 KMK: 30/15 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> Behandlung in Vollnarkose Nadel-Aspiration Zur Durchleuchtung Injektion von Kontrastmittel Abschabung der Innenwand der Zyste („Kürettage“) Injektion von AL-BMI (Ilium) über single-skin-puncture site Alternativ Injektion von MPA (3 mg/cm³ des Volumens der Zyste mit maximal 180 mg) Max. 3 Injektionen, mit mind. 3 Monaten Abstand zwischen einzelnen Wiederholungen (Injektionen bei unvollständiger Heilung) Injektion bei Teilnehmer mit vorheriger Fraktur oder vorheriger Behandlung mind. 3 Wochen nach Fraktur oder Behandlung 	<p>Revisionsbehandlung bei MPA: k.A.</p> <p>Revisionsbehandlung bei KMK: k.A.</p> <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Röntgenologische Beurteilung der Läsion (u.a. Bestimmung des Zystenheilungsgrades mit Neer-/Cole-Klassifikation) Kein routinemäßiges MRT 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Follow-up (M)(d): 48 Rezidive (n): k.A. Lebensqualität (n): k.A. <p>Endpunkte bei MPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> Geheilt: <ul style="list-style-type: none"> Capanna I+II: 16 Nicht geheilt: <ul style="list-style-type: none"> Capanna III+IV: 22 Komplikationen (n): 10 <ul style="list-style-type: none"> Fraktur oder Infektion <p>Endpunkte bei KMK:</p> <ul style="list-style-type: none"> Heilung (n): <ul style="list-style-type: none"> Geheilt: <ul style="list-style-type: none"> Capanna I+II: 9 Nicht geheilt: <ul style="list-style-type: none"> Capanna III+IV: 30 Komplikationen (n): 11 <ul style="list-style-type: none"> Fraktur oder Infektion

Legende: d = durchschnittlich; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; k.A. = keine Angaben; KMK = Knochenmarkkonzentrat; M = Monate; M/W = Männlich/Weiblich; MPA = Methylprednisolonacetat; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer; RCT = Randomisierte Kontrollstudie

Tabelle 37: Zhang 2019

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Untersuchung, ob die Anwendung von ESIN während Kürettage und Knochentransplantation die Prognose effektiv verbessern kann.</p> <p>Studienlokalisierung: Klinik für Orthopädie, Kinderkrankenhaus der Medizinischen Universität Chongqing, China</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre einfache Knochenzyste (JKZ) • Präoperativ keine andere Behandlung (wie z. B. Hormoninjektion, Injektion von autologem rotem Knochenmark und Bohrdekompression) • Behandlung mit einer der beiden Interventionen • Postoperative pathologische Bestätigung der Knochenzyste • Im Humerus oder Femur • Alter < 18 Jahre • Postoperative Nachbeobachtung ≥ 1 Jahr <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Teilnehmer (N):</i> 62 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>K+KT:</i> 32 ○ <i>K+KT+ESIN:</i> 30 • <i>Alter (d)(J):</i> 8,2 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>K+KT:</i> 8,3 ○ <i>K+KT+ESIN:</i> 8,1 • <i>Geschlecht (M/W):</i> 43/19 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>K+KT:</i> 21/11 ○ <i>K+KT+ESIN:</i> 22/8 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspiration von Zysteninhalt 2. Kürettage 3. Spülung mit dehydriertem Ethanol zur Gewebeinaktivierung und Spülung mit NaCl 0,9% 4. Durchbohrung der Ober- und Unterseite der Kavität 5. Defektauffüllung mit autologem, allogenen oder künstlichem Knochen 11. Subkutane Drainage und Fixation mit externer Orthese <p>Zusätzlicher Ablauf bei ESIN:</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. Einbringung von 1 oder 2 ESIN (2,5-4,0 mm) von der Metaphyse aus (Durchmesser der Nägel wurde präoperativ radiologisch bestimmt) 	<p>Revisionsbehandlung bei K+KT: k.A.</p> <p>Revisionsbehandlung bei K+KT+ESIN: k.A.</p> <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildgebung • Ambulante Fallbesprechung und telefonische Nachsorge mit der Frage nach Wundinfektion, erneute Fraktur und fokussierte Prognose 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow-up (M)(d):</i> 27 • <i>Rezidive (n):</i> k.A. • <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei K+KT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>geheilt:</i> 10 ○ <i>teilweise geheilt:</i> 12 • <i>Komplikationen (n):</i> 5 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Fraktur:</i> 5 <p>Endpunkte bei K+KT+ESIN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>geheilt:</i> 17 ○ <i>teilweise geheilt:</i> 10 • <i>Komplikationen (n):</i> 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Infektion:</i> 1

Legende: d = durchschnittlich; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; J = Jahre; K = Kürettage; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; M = Monate; M/W = Männlich/ Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Tabelle 38: Zhou 2021

Methodik & Setting	Population	Interventionen	Revisionsbehandlung & Nachsorge	Endpunkte
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienziel: Bewertung der Durchführbarkeit der ESIN in Kombination mit MPA-Injektion zur Behandlung von JKZ bei Kindern.</p> <p>Studienlokalisierung: Klinik für Orthopädie, Kinderkrankenhaus der Medizinischen Universität Chongqing, China</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre Postoperativ pathologische Bestätigung der Diagnose Am proximalen Humerus oder Femur (aktive JKZ oder mit pathologischen Frakturen) ≥ 1 der Therapien Nachsorge für > 36 Monate <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inkomplette Daten Loss-to-follow-up Andere Therapie als ESIN Abweichende Lokalisation Andere Tumorart als JKZ <p>Populationscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Teilnehmer (N):</i> 53 <ul style="list-style-type: none"> ESIN+KT: 29 ESIN+MPA: 24 <i>Alter (d)(J):</i> 7,85 <ul style="list-style-type: none"> ESIN+KT: 8,1 ESIN+MPA: 7,6 <i>Geschlecht (M/W):</i> 39/14 <ul style="list-style-type: none"> ESIN+KT: 21/8 ESIN+MPA: 18/6 	<p>Gemeinsamer Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> Behandlung unter allgemeiner Anästhesie Aspiration der Zyste Spülung mit dehydriertem Ethanol zur Gewebeanaktivierung + Zerstörung der Wand <p>Zusätzlicher Ablauf bei ESIN+KT:</p> <ol style="list-style-type: none"> Implantation von ESIN in distales Femur/ Humerus Auffüllung mit AL-KT Fixierung der Teilnehmer für 2-4 Wochen mit Spangen, je nach Fraktur <p>Zusätzlicher Ablauf bei ESIN+MPA:</p> <ol style="list-style-type: none"> Intraoperative Bewertung des Zystenvolumens durch Röntgen oder CT Spülung der Kavität mit NaCl 0,9% Injektion von 3-5 ml (75-125 mg) MPA Implantation von ESIN über 2 Zugänge in Markhöhle Bei präoperativen Frakturen Korsett für 2-4 Wochen postoperativ 	<p>Revisionsbehandlung bei K+KT: k.A.</p> <p>Revisionsbehandlung bei K+KT+ESIN: k.A.</p> <p>Postoperative Evaluation beider Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Postoperative Röntgenaufnahmen und Nachbeobachtung für mindestens 12 Monate oder bis zur vollständigen Heilung Bewertung der Prognose anhand Capanna-Kriterien Entfernung EINs nach vollständiger Konsolidierung (Capanna I) Einschränkung von körperlicher Arbeit für 2-4 Wochen postoperativ 	<p>Allgemeine Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up (d):</i> > 36 <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> Capanna IV: k.A. <i>Rezidive (n):</i> k.A. <i>Lebensqualität (n):</i> k.A. <p>Endpunkte bei ESIN+KT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> Capanna I: 11 Capanna II: 12 Capanna III: 3 <i>Komplikationen (n):</i> 3 <ul style="list-style-type: none"> Infektionen: 3 <p>Endpunkte bei ESIN+MPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Heilung (n):</i> <ul style="list-style-type: none"> Capanna I: 8 Capanna II: 14 Capanna III: 1 <i>Komplikationen (n):</i> 0

Legende: d = durchschnittlich; ESIN = Elastisch-stabiler intramedullärer Nagel; J = Jahre; JKZ = Juvenile Knochenzyste; k.A. = keine Angaben; KT = Knochentransplantat; M = Monate; MPA = Methylprednisolon-Acetat; M/W = Männlich/Weiblich; N = Anzahl der Teilnehmer insgesamt; n = Anzahl der betroffenen Teilnehmer

Appendix 4 – Übersicht laufende klinische Studien

Tabelle 39: Syvänen 2023

Name der Studie	Allograft Versus Bioactive Glass (BG-S53P4) in Pediatric Benign Bone Lesions: A Randomized Clinical Trial
NCT	NCT04737590
DOI	10.2106/JBJS.22.00716
Autoren	Johanna Syvänen ¹ , Willy Serlo ² , Jenni Jalkanen ³ , Ia Kohonen ⁴ , Arimatias Raitio ¹ , Yrjänä Nietosvaara ³ , Ilkka Helenius ⁵
Methodik	RCT
Population	Insgesamt 2 Gruppen mit jeweils 20 Teilnehmern mit JKZ und primären AKZ an allen Lokalisationen bis auf die Wirbelsäule
Intervention	Bioglas
Comparison	Allogenes Knochentransplantat
Outcome	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p>Rezidivrate der Zyste (Zeitumfang: bis Beenden der Studie, durchschnittlich 2 Jahre)</p> <p>Größe des Zystrezidivs (Zeitumfang: bis Beenden der Studie, durchschnittlich 2 Jahre)</p> <p>OP-Dauer (Zeitumfang: intraoperativ): Dauer von Schnitt bis Naht</p> <p>Blutverlust durch die OP (Zeitumfang: intraoperativ)</p> <p>Komplikationen in der OP (Zeitumfang: intraoperativ)</p> <p>Komplikationen während Follow-up (Zeitumfang: bis beenden der Studie, durchschnittlich 2 Jahre)</p> <p>Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Zeitumfang: direkt nach OP): Anzahl der Tage im Krankenhaus</p> <p>Grad der Heilung (Enneking-Klassifikation*) (Zeitumfang: bis Beenden der Studie, durchschnittlich 2 Jahre)</p> <p>* Skala 1-3 (1= latent; 2= aktiv; 3= aggressiv)</p> <p>Funktion (Musculoskeletal Society Tumor Score*) (Zeitumfang: bis Beenden der Studie, durchschnittlich 2 Jahre)</p> <p>* Skala 0-5 (5= bestes Ergebnis, 0= schlechtestes Ergebnis)</p> <p>Postoperative Fraktur im aufgefüllten Gebiet im Röntgen (Ja/Nein) (Zeitumfang: bis Beenden der Studie; durchschnittlich 2 Jahre)</p>
Studienbeginn	5. September 2012
Studienende	31. Dezember 2022
Publikationsdatum	23. Mai 2023
Kontakt	Telefon: +358 2 313 0000 E-Mail: johanna.syvanen@tyks.fi

Appendix 5 – Übersicht der ausgeschlossenen Studien

Tabelle 40: Übersicht der ausgeschlossenen Studien

Nummer	Studie	Ausschlussgrund
1.	Abacherli 2012	Kein Volltext verfügbar
2.	Abramovic 2006	Falsches Studiendesign
3.	Adamsbaum 2003	Falsches Studiendesign
4.	Akram 2015	Kein histologischer Nachweis
5.	Alemdar 2015	Falsche Sprache
6.	Arazi 2005	Falsches Studiendesign
7.	Arleo 2022	Falsches Studiendesign
8.	Aronsson 1998	Falsches Studiendesign
9.	AssiutUniversity 2019	Kein histologischer Nachweis
10.	Badgley 1957	Falsches Studiendesign
11.	Baker 1970	Falsches Studiendesign
12.	Basarir 2007	Falsches Studiendesign
13.	Berlin 1978	Falsche Lokalisation
14.	Bezirgan 2021	Falsches Studiendesign
15.	Bitzan 1995	Falsches Studiendesign
16.	Boseker 1968	Kein Volltext verfügbar
17.	Bovill 1989	Falsches Studiendesign
18.	Brecelj 2007	Kein histologischer Nachweis
19.	Broms 1967	Falsches Studiendesign
20.	Brosjö 2013	Falsches Studiendesign
21.	Bullough 1973	Falsches Studiendesign
22.	Bulgin 2013	Falsches Studiendesign
23.	Bumci 2002	Falsches Studiendesign
24.	Burgers 1997	Falsches Studiendesign
25.	Campanacci 1986	Falsches Studiendesign
26.	Canavese 2011	Kein histologischer Nachweis
27.	Capanna 1982	Falsches Studiendesign
28.	Capanna 1985	Kein histologischer Nachweis
29.	Capanna 1985	Falsches Studiendesign
30.	Carrata 1983	Falsches Studiendesign
31.	Celik 2016	Falsches Studiendesign
32.	Cevolani 2021	Falsche Lokalisation
33.	Cha 2014	Falsches Studiendesign
34.	Chang 2002	Kein histologischer Nachweis
35.	Chaves 1980	Falsches Studiendesign
36.	Chen 2020	Falsche Intervention
37.	Cho 2007	Kein histologischer Nachweis
38.	Christen 1972	Falsches Studiendesign
39.	Chuo 2003	Falsches Studiendesign
40.	Clayer 2008	Falsches Studiendesign
41.	Clough 1973	Falsches Studiendesign
42.	Cole 1986	Falsches Studiendesign
43.	Cook 1958	Falsches Studiendesign
44.	Cottalorda 2005	Falsches Studiendesign

45.	Cruz 1956	Kein Volltext verfügbar
46.	Cummings 2010	Falsches Studiendesign
47.	D'Amato 2020	Kein histologischer Nachweis
48.	Darwish 2021	Falsches Studiendesign
49.	Datta 2014	Falsches Studiendesign
50.	Dedios 1992	Falsches Studiendesign
51.	deGauzy 2005	Falsches Studiendesign
52.	dePalma 1987	Falsches Studiendesign
53.	deSanctis 2006	Falsches Studiendesign
54.	Deventer 2021	Falsche Lokalisation
55.	Deventer 2021	Kein histologischer Nachweis
56.	Docquier 2003	Falsches Studiendesign
57.	Dormans 2005	Falsches Studiendesign
58.	Dyck 1975	Falsches Studiendesign
59.	Ekkernkamp 1990	Falsches Studiendesign
60.	El-Adl 2009	Falsches Studiendesign
61.	El-Adl 2013	Andere Knochenläsion
62.	ElMasry 2021	Kein histologischer Nachweis
63.	Erol 2015	Falsches Studiendesign
64.	Erol 2015	Falsches Studiendesign
65.	Falappa 2002	Falsches Studiendesign
66.	Farber 1990	Kein histologischer Nachweis
67.	Farsetti 1990	Falsches Studiendesign
68.	Feller 1982	Falsches Studiendesign
69.	Feinstein 1957	Falsches Studiendesign
70.	Fillingham 2016	Falsches Studiendesign
71.	Finnegan 1982	Falsches Studiendesign
72.	Flont 2013	Falsches Studiendesign
73.	Flont 2015	Falscher Vergleich
74.	Friesenbichler 2014	Falsches Studiendesign
75.	Galey 1986	Falsches Studiendesign
76.	Garceau 1954	Falsches Studiendesign
77.	GarciaFilho 1992	Falsches Studiendesign
78.	Gartland 1975	Falsches Studiendesign
79.	Geduldig 1973	Falsches Studiendesign
80.	Gennari 1996	Falsches Studiendesign
81.	George 2009	Falsches Studiendesign
82.	Ghanem 2017	Falsches Studiendesign
83.	Glancy 1991	Falsches Studiendesign
84.	Glowacki 2010	Kein histologischer Nachweis
85.	Glowacki 2011	Kein histologischer Nachweis
86.	Gibbs 1999	Falsches Studiendesign
87.	Gitelis 2001	Falsches Studiendesign
88.	Grafe 1980	Falsches Studiendesign
89.	Graham 1952	Falsches Studiendesign
90.	Grahneis 2019	Falsche Lokalisation
91.	Gray 1971	Falsches Studiendesign
92.	Green 2019	Falsches Studiendesign
93.	Gross 1962	Falsches Studiendesign

94.	Gulia 2014	Falsches Studiendesign
95.	Gundle 2017	Falsches Studiendesign
96.	Hagberg 1967	Falsches Studiendesign
97.	Hardes 2009	Falsches Studiendesign
98.	Harms 1978	Falsches Studiendesign
99.	HashemiNejad 1997	Falsches Studiendesign
100.	Hass 2006	Falsches Studiendesign
101.	Hellner 1958	Falsches Studiendesign
102.	Higuchi 2014	Kein Volltext verfügbar
103.	Horstmann 2018	Falsches Studiendesign
104.	Hou 2010	Kein histologischer Nachweis
105.	Hou 2011	Falsches Studiendesign
106.	Howlett 1996	Falsches Studiendesign
107.	Hunt 2009	Falsches Studiendesign
108.	Imhäuser 1963	Falsches Studiendesign
109.	Imhäuser 1968	Falsches Studiendesign
110.	Jaffe 1950	Falsches Studiendesign
111.	James 1948	Falsches Studiendesign
112.	Jamshidi 2018	Falsches Studiendesign
113.	Jauch 1967	Falsches Studiendesign
114.	Kadhim 2014	Kein histologischer Nachweis
115.	Kanellopoulos 2005	Falsches Studiendesign
116.	Kececi 2014	Falsche Lokalisation
117.	Kim 2018	Falsches Outcome
118.	Kindler 1955	Falsches Studiendesign
119.	Köster 1966	Falsches Studiendesign
120.	Köster 1967	Falsches Studiendesign
121.	Kokavec 2010	Falsches Studiendesign
122.	Koskinen 1976	Falsches Studiendesign
123.	Kothe 1955	Falsches Studiendesign
124.	Krebs 1973	Falsches Studiendesign
125.	Kuner 1977	Falsches Studiendesign
126.	Kuner 1981	Falsches Studiendesign
127.	Kuros Biosurgery AG	Kein histologischer Nachweis
128.	Kuros Biosurgery AG	Kein histologischer Nachweis
129.	Lambot-Juhan 2012	Falsches Studiendesign
130.	Lampasi 2007	Falsches Studiendesign
131.	Li 2020	Kein histologischer Nachweis
132.	Lichtenstein 1957	Falsches Studiendesign
133.	Lin 2008	Falsches Studiendesign
134.	Lindell 1963	Falsche Indikation
135.	Liu 2019	Falsches Studiendesign
136.	Lokiec 1996	Falsches Studiendesign
137.	Malawer 1991	Falsche Intervention
138.	Mankin 2005	Falsche Patientenpopulation
139.	Marcove 1995	Falsches Studiendesign
140.	Marie-Hardy 2020	Falsches Studiendesign
141.	Marmor 1987	Falsches Studiendesign
142.	Matzen 1952	Falsches Studiendesign

143.	Meier 1998	Falsches Studiendesign
144.	Mik 2009	Falsches Studiendesign
145.	Mittelmeier 1965	Falsches Studiendesign
146.	Moretti 2011	Falsches Studiendesign
147.	Mostafa 2015	Falsches Studiendesign
148.	Mostafa 2017	Falsches Studiendesign
149.	Mylle 1992	Kein histologischer Nachweis
150.	Nagaveni 2010	Falsche Lokalisation
151.	Namazi 2007	Falsches Studiendesign
152.	NCT 004 596 41 2007	Kein histologischer Nachweis
153.	NCT 013 041 21 2011	Andere Knochenläsion
154.	NCT 021 938 41 2014	Kein histologischer Nachweis
155.	Nunziato 2021	Kein histologischer Nachweis
156.	Oliveira 2018	Falsches Studiendesign
157.	Oppenheim 1984	Kein histologischer Nachweis
158.	Ozaki 1997	Falsches Studiendesign
159.	Palkoska 1964	Falsches Studiendesign
160.	Pedzisz 2010	Falsches Studiendesign
161.	Peeters 2009	Falsches Studiendesign
162.	Peltier 2004	Falsches Studiendesign
163.	Pentimalli 1987	Kein histologischer Nachweis
164.	Plahuta 1983	Falsche Sprache
165.	Pochon 1986	Falsches Studiendesign
166.	Pochon 1990	Falsches Studiendesign
167.	Pogorelic 2010	Falsches Studiendesign
168.	Puthoor 2021	Falsche Patientenpopulation
169.	Ramirez 2002	Falsches Studiendesign
170.	Rapp 2011	Falsches Studiendesign
171.	Rapp 2016	Falsches Studiendesign
172.	Rasmussen 1962	Falsches Studiendesign
173.	Rastogi 2006	Falsches Studiendesign
174.	Reddy 2014	Falsche Lokalisation
175.	Richter 1978	Falsches Studiendesign
176.	Roposch 2000	Falsches Studiendesign
177.	Rougraff 2002	Falsches Studiendesign
178.	Sakamoto 210	Falscher Vergleich
179.	Salenius 1983	Falsches Studiendesign
180.	Schiller 1989	Falsche Intervention
181.	Schilling 1962	Falsches Studiendesign
182.	Schnyder 1980	Falsches Studiendesign
183.	Schulte 2000	Falsches Studiendesign
184.	Schulze 1969	Falsches Studiendesign
185.	Shiels WE 2nd 2016	Falsches Studiendesign
186.	Shinozaki 1996	Falsches Studiendesign
187.	Shirai 2015	Falsches Studiendesign
188.	Skawarcz 1969	Falsches Studiendesign
189.	Solooki 2017	Falsches Studiendesign
190.	Spence 1969	Falsches Studiendesign
191.	Spence 1976	Falsches Studiendesign

192.	Staubin 1955	Falsches Studiendesign
193.	Steffen 1968	Falsches Studiendesign
194.	Steffner 2011	Falsche Lokalisation
195.	Steinhäuser 1969	Falsches Studiendesign
196.	Stucke 1955	Falsches Studiendesign
197.	Sturz 1979	Falsches Studiendesign
198.	Suhodolcan 2020	Falsches Studiendesign
199.	Syvänen 2018	Falsches Studiendesign
200.	Tang 2006	Falsches Studiendesign
201.	Tey 2009	Falsches Studiendesign
202.	Thawrani 2009	Falsches Studiendesign
203.	Tillman 1968	Falsches Studiendesign
204.	Tomasik 2005	Falsche Sprache
205.	Tomasik 2009	Falsches Studiendesign
206.	Traub 2016	Falsche Intervention
207.	Tsuchiya 2002	Falsches Studiendesign
208.	Ucan 2020	Falsches Studiendesign
209.	Ulici 2012	Kein histologischer Nachweis
210.	Vandeberg 1971	Falsches Studiendesign
211.	Varshney 2010	Falsche Lokalisation
212.	Verdijev 2014	Falsches Studiendesign
213.	VergelDeDios 1992	Falsches Studiendesign
214.	Wahin 1964	Falsche Indikation
215.	Waitzkin 1986	Falsches Studiendesign
216.	Wallmann 1972	Falsches Studiendesign
217.	Wang 2014	Falsches Studiendesign
218.	Wilke 2017	Kein histologischer Nachweis
219.	Wu 2018	Falsches Studiendesign
220.	Yandow 1998	Falsches Studiendesign
221.	Yonezawa 2018	Falsches Studiendesign
222.	Zamzam 2009	Falsches Studiendesign
223.	Zarzour 2018	Falsches Studiendesign
224.	Zekry 2018	Falsches Studiendesign
225.	Zhang 2017	Andere Knochenläsionen
226.	Zhang 2018	Falsches Studiendesign
227.	Zhang 2020	Falsches Studiendesign
228.	Zhang 2021	Kein histologischer Nachweis

Appendix 6 – Risk of Bias Bewertung nach Cochrane

Tabelle 41: Risk of Bias der Studie Damron 2017

Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Generierung der Randomisierungssequenz	Geringes RoB	Once consent had been obtained, the subjects were randomized according to a blocked randomization schedule (block size of four) that allocated subjects equally into the two groups.
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	Unklares RoB	Kein Bericht.
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung	Hohes RoB	Patients in the TCP/KM Group: “in addition to the standard and grafting with morselized TCP granules, aspiration performed percutaneously from the anterior iliac crest with use of a standard aspiration needle.” → hence, those patients with an additional wound on the iliac crest are those in the TCP/KM group.
Verblindung bei der Endpunkterhebung	Geringes RoB	Two qualified, blinded, independent reviewers (W. S. and H. K.), both practicing radiologists, evaluated the radiographs at each time point for six criteria as previously reported.
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	Unklares RoB	Because only thirty-four patients (seventeen in each group) had CT performed at the prescribed twelve-month time point, and because not all patients had radiographs obtained at the same time point for comparison, a total of twenty-eight patients was available for this analysis.
Selektives Berichten von Endpunkten	Geringes RoB	all outcomes and timepoint with the described measurement instruments are reported as described in the protocol (ClinicalTrials.gov (NCT00147823), but not for all patients enrolled.
Andere Bias	Unklares RoB	

Tabelle 42: Risk of Bias der Studie Wang 2012

Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Generierung der Randomisierungssequenz	Unklares RoB	A total of 40 patients were randomized to allograft implantation and 55 patients were randomized to β -TCP implantation.
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	Unklares RoB	Kein Bericht.
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung	Unklares RoB	Kein Bericht.
Verblindung bei der Endpunkterhebung	Geringes RoB	The X-rays were reviewed in a blinded fashion and the last X-ray was used for the radiographic evaluation.
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	Unklares RoB	Kein Bericht.
Selektives Berichten von Endpunkten	Unklares RoB	Kein Protokoll.
Andere Bias	Unklares RoB	

Tabelle 43: Risk of Bias der Studie Wright 2008

Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Generierung der Randomisierungssequenz	Geringes RoB	Patients were randomly allocated to receive injection of either or steroid (methylprednisolone acetate) in variable (two, three, or four-patient) random-size blocks stratified by prior fracture(s) (yes or no) and prior treatment (yes or no). An independent biostatistician created the randomization schedule with a computer.
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	Geringes RoB	Treatment assignments, placed in sequentially numbered opaque envelopes, were assigned by one of two trial managers.
Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung	Hohes RoB	The patients and families also were not informed of the treatment assignment. However, blinding was difficult because the bone-marrow-aspiration sites generally revealed puncture marks or mild bruising. The surgeons who administered the interventions were not blinded.
Verblindung bei der Endpunkterhebung	Geringes RoB	The primary outcome was determined by two musculoskeletal radiologists who were blind to the type of treatment.
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	Geringes RoB	Seventy-seven of the ninety patients enrolled in the trial (thirty-eight [84%] of the forty-five in the steroid injection group and thirty-nine [87%] of the forty-five in the injection group) were included in the final analysis. Of the thirteen patients not included in the final analysis, eight were lost to follow-up and five did not have two-year radiographs.
Selektives Berichten von Endpunkten	Unklares RoB	Kein Protokoll.
Andere Bias	Unklares RoB	

Appendix 7 – Risk of Bias Bewertung mittels Newcastle Ottawa Scale

Kohortenstudien

Tabelle 44: Risk of Bias der Studie Bukva 2019

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 45: Risk of Bias der Studie Di Bella 2010

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 46: Risk of Bias der Studie Dong 2020

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	*	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 47: Risk of Bias der Studie Erol 2017

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	/	No comparability of cohorts
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 48: Risk of Bias der Studie Flont 2013

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	*	Somewhat representative of the average people in the community
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 49: Risk of Bias der Studie Hagmann 2011

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	/	No comparability of cohorts
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 50: Risk of Bias der Studie Hou 2016

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 51: Risk of Bias der Studie Ibrahim 2012

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	*	Somewhat representative of the average people in the community
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 52: Risk of Bias der Studie Li 2016

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 53: Risk of Bias der Studie Neer 1966

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	/	No comparability of cohorts
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 54: Risk of Bias der Studie Sung 2008

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study controls for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	/	No description
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 55: Risk of Bias der Studie Zhang 2019

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Tabelle 56: Risk of Bias der Studie Zhou 2021

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Representativeness of the exposed cohort	/	Selected group of users, volunteers
	Selection of the non-exposed cohort	*	drawn from the same community as the exposed cohort
	Ascertainment of exposure	*	Secure record
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	*	yes
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	**	Study control for gender, age
Outcome	Assessment of outcome	*	Record linkage
	Was follow-up long enough for outcomes to occur	*	Yes (minimum 12 months)
	Adequacy of follow up of cohorts	*	Complete follow-up

Fall-Kontroll-Studien

Tabelle 57: *Risk of Bias* der Studie Higuchi 2018

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Is the case definition adequate?	*	yes, with independent validation
	Representativeness of the cases	*	Consecutive or obviously representative series of cases
	Selection of Controls	*	Community controls
	Definition of Controls	*	No history of disease (endpoint)
Comparability	Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	/	no comparability of cases and controls
Exposure	Ascertainment of exposure	*	Secure record (eg surgical records)
	Same method of ascertainment for cases and controls	*	Yes
	Non-Response rate	*	Same rate for both groups

Tabelle 58: Risk of Bias der Studie Mavčič 2018

Bias Domäne	Bewertung	Bewertung	Begründung der Bewertung
Selection	Is the case definition adequate?	*	yes, with independent validation
	Representativeness of the cases	*	Consecutive or obviously representative series of cases
	Selection of Controls	*	Community controls
	Definition of Controls	*	No history of disease (endpoint)
Comparability	Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	**	Study controls for age, gender
Exposure	Ascertainment of exposure	*	Secure record (eg surgical records)
	Same method of ascertainment for cases and controls	*	Yes
	Non-Response rate	*	Same rate for both groups

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nachstehenden Personen besonders danken. Ohne deren Mithilfe wäre die Anfertigung dieser Dissertation niemals zustande gekommen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Bernd Bittersohl, meinem Doktorvater, für die Betreuung meines Forschungsvorhabens, die freundliche Unterstützung zu jeder Zeit und besonders die Anregung zu klinisch relevanten Inhalten dieser Arbeit.

Ich danke Frau Professor Dr. med. Bettina Westhoff, als Spezialistin für Kinderorthopädie, für die hilfsbereite und wissenschaftliche Mitbetreuung meiner Arbeit.

Mein außerordentlicher Dank gilt der Wissenschaftlerin und Leiterin des Projekts TraumaEvidence, Frau Anne Neubert (MSc Global Health), ohne deren mühevollen Geduld und liebevolles Verständnis ein solcher Arbeitsumfang mir niemals hätte gelingen können. Die mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung, ihre kritischen Betrachtungen, ihre differenzierten Anmerkungen sowie die zweckdienlichen Diskussionen, die ich mit ihr geführt habe, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben. Wegen ihrer Empathie und Unterstützung gebührt ihr hier mein voller und besonders herauszustellender Dank. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ebenfalls danke ich Herrn Professor Dr. med. Bernd Luther, Chefarzt für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Chirurgie im Krankenhaus Maria-Hilf in Krefeld, der mich während meines Praktischen Jahres in seiner Klinik stets bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützte.

Mein herzlicher Dank aber gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mir auf meinem bisherigen Lebensweg stets zur Seite gestanden und mir jederzeit Freiräume zur Anfertigung dieser Arbeit gewährt haben. Ohne deren Unterstützung wäre ich heute nicht da, wo ich bin. Nicht nur im Hinblick auf meine berufliche, sondern auch auf meine persönliche Entwicklung.

30.10.2023